

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Identificación de factores de riesgo que contribuyen a la presencia de *Stenotrophomonas Maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI-7b) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de enero 2008 a diciembre 2009

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Fleming Noel Quispe Laura

ASESOR

Jesús Victoria Rumiche Briceño

Lima – Perú

2014

Dedicatoria

Con todo mi aprecio y respeto para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano siempre, a ustedes mi eterno agradecimiento.

Mis padres y hermana.

Agradecimiento

A mi asesora de tesis, Dra. Jesús Rumiche Briceño, y al Dr. William Arturo Milian Jiménez por su esfuerzo y dedicación, quienes con sus conocimientos, sus experiencias y paciencia han logrado en mí que pueda terminar mi tesis.

También me gustaría agradecer a los integrantes del jurado calificador por sus valiosos aportes y consejos para culminar mi tesis.

ÍNDICE

	página
RESUMEN.....	6
SUMMARY	7
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II. OBJETIVOS.....	9
2.1 OBJETIVO GENERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
III. GENERALIDADES	10
3.1 ANTECEDENTES	10
3.2 MICROBIOLOGÍA DE <i>S. MALTOPHILIA</i>	11
3.3 EPIDEMIOLOGÍA DE <i>S. MALTOPHILIA</i>	12
3.4 FACTORES PREDICTIVOS PARA LA APARICIÓN DE <i>S. MALTOPHILIA</i>	13
3.5 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR <i>S. MALTOPHILIA</i>	15
3.6 CONCEPTOS CLÍNICOS.....	16
3.6.1 <i>APACHE II</i>	16
3.6.2 <i>Ventilación mecánica (VM)</i>	19
3.6.3 <i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</i>	21
3.6.4 <i>Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM)</i>	22
3.6.5 <i>Traqueostomía</i>	24
3.6.6 <i>Catéter venoso central</i>	25
3.6.7 <i>Sepsis</i>	27
3.6.8 <i>Neutropenia</i>	29
IV. METODOLOGIA.....	31
4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	31
4.2 MÉTODO DE TRABAJO	31
4.3 POBLACIÓN.....	31
4.4 MUESTRA	32
4.4.1 <i>Criterio de inclusión</i>	32
4.4.2 <i>Criterio de exclusión</i>	32
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
V. RESULTADOS.....	34
5.1 PREVALENCIA.....	34
5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES.....	36

5.2.1 Características demográficas de los casos y controles.....	36
5.2.1.1 Edad.....	36
5.2.1.2 Género	37
5.2.2 Características clínicas de los casos y controles	38
4.2.2.1 APACHE II.....	38
4.2.2.2 Condición clínica.....	39
4.2.2.3 Comorbilidad	41
4.2.2.4 Terapia antibiótica	42
5.3 FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVOS PARA INFECCIÓN POR S. MALTOPHILIA A TRAVÉS DE ANÁLISIS UNIVARIADO.....	44
5.4 FACTORES DE RIESGO NO SIGNIFICATIVOS PARA INFECCIÓN POR S. MALTOPHILIA A TRAVÉS DE ANÁLISIS UNIVARIADO.....	45
5.5 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR S. MALTOPHILIA A TRAVÉS DE ANÁLISIS MULTIVARIADO (REGRESIÓN LOGÍSTICA)	48
5.6 SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	50
VI. DISCUSIÓN.....	53
VII. CONCLUSIONES.....	64
VIII. RECOMENDACIONES	65
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
X. ANEXO	73
10.1 FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	73

RESUMEN

Stenotrophomonas maltophilia antiguamente perteneciente a los géneros *Pseudomonas* y *Xanthomonas*, es un bacilo aeróbico, Gram (-) que ha sido aislado en suelo, agua, vegetales y animales, así como en diferentes ambientes. La importancia de *S. maltophilia* radica en que se ha convertido en un patógeno nosocomial emergente en las últimas décadas en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) , principalmente en aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo por estar inmunocomprometidos o debilitados clínicamente por enfermedades subyacentes. La evaluación de los factores de riesgo para la aparición de la infección así como la susceptibilidad y resistencia a los distintos antibióticos va a ayudar a una mejor selección de la terapia antibiótica contra *S. maltophilia*. La presente investigación constituyó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles, el cual, tuvo el objetivo de determinar los factores de riesgo que contribuyen a la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI-7B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2008 al 2009. Los factores determinados fueron: traqueostomía (OR: 5.359), terapia con vancomicina (OR: 3.578), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (OR:3.400), terapia con carbapenems (OR:3.235), neutropenia (OR:3.214) y sepsis (OR:3.085).

Se evaluaron 60 historias clínicas de pacientes (28 casos y 32 controles) admitidos en la UCI-7B en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2009. El tratamiento de la infección causada por *S. maltophilia* es dificultoso debido a la resistencia a los diversos antibióticos usados para las infecciones nosocomiales adquiridas; sin embargo los resultados del presente estudio apoyan el uso como antibiótico de elección a trimetropim/sulfametoxazol 800 mg + 160 mg / 3 ml contra infecciones por *S. maltophilia* debido a la alta susceptibilidad in vitro encontrada.

Palabras clave: *Stenotrophomonas maltophilia*, infección nosocomial, UCI, sepsis

ABSTRACT

Stenotrophomonas maltophilia formerly belonging to the genera *Pseudomonas* and *Xanthomonas*, is an aerobic bacillus, Gram (-) has been isolated from soil, water, plants and animals, as well as in different environments. The importance of *S. maltophilia* is that it has become an emerging nosocomial pathogen in recent decades in patients of intensive care unit (ICU), mainly in patients who are at increased risk for being immunocompromised or debilitated clinically by underlying diseases. The assessment of risk factors for the onset of infection and susceptibility and resistance to different antibiotics will help with a better selection of antibiotic therapy against *S. maltophilia*. This research was an observational study, analytical, retrospective case-control, which, aimed to determine the risk factors that contribute to the presence of *S. maltophilia* in bronchial secretions in ICU patients-7B National Hospital Edgardo Rebagliati Martins during the period 2008 to 2009. Certain factors were: tracheostomy (OR: 5.359), vancomycin therapy (OR: 3.578), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (OR: 3.400), treatment with carbapenems (OR: 3.235), neutropenia (OR: 3.214) and sepsis (OR: 3.085). Medical records were reviewed of 60 patients (28 cases and 32 controls) admitted to the ICU-7B in the period between January 2008 and December 2009. The treatment of *S. maltophilia* infection is difficult because of the resistance to various antibiotics used for acquired nosocomial infections; however the results of this study support the use as antibiotic of choice for trimethoprim / sulfamethoxazole 800 mg + 160 mg / 3 ml against *S. maltophilia* infections because of its high in vitro susceptibility.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, nosocomial infection, ICU, sepsis.

I. INTRODUCCIÓN

Stenotrophomonas maltophilia es un patógeno nosocomial con creciente importancia en recientes décadas y de limitada patogenicidad el cual genera infecciones especialmente en pacientes inmunocomprometidos y debilitados. Fue identificado por primera vez por Hugh y Col.¹ en 1958, inicialmente fue considerada como *Pseudomonas* siendo ubicada en el género *Xanthomonas* en 1983, pero una década después fue reclasificada como la única especie del nuevo género *Stenotrophomonas*. Esta bacteria que puede encontrarse en el suelo, agua, vegetales y animales, así como en diferentes ambientes hospitalarios (agua de grifos, humidificadores, jabones y desinfectantes, catéteres, etc.) siendo la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y neonatología los servicios donde ha sido aislada con mayor frecuencia, además, el incumplimiento de las medidas de higiene habría posibilitado el aislamiento en las manos del personal sanitario ^{2,3}.

El conocimiento de los factores de riesgo para la infección, así como los patrones de susceptibilidad de *S. maltophilia* son importantes para determinar ¿cuales son las características clínicas de los pacientes que deben recibir una terapia antibiótica que sea activa contra esta bacteria? El control de la infección es difícil debido a su intrínseca resistencia a la mayoría de fármacos, limitando así las opciones de tratamiento; sin embargo, trimetropim/sulfametoxazol se perfila como una buena opción por la buena susceptibilidad que presenta *S. maltophilia* siendo reportado en la mayoría de los estudios con un valor mayor del 90 % ^{2,3,4,5,6}.

S. maltophilia es considerada como patógeno nosocomial; sin embargo, en los últimos años se ha informado su aislamiento con frecuencia en pacientes extrahospitalarios siendo asociada con la edad avanzada de los enfermos y la presencia de enfermedades crónicas; especialmente patología respiratoria³. Por estas razones se recomienda que la terapia empírica aplicada en UCI incluya antibióticos activos contra *S. maltophilia* por su importancia actual como un patógeno nosocomial oportunista.

A nivel nacional en el ámbito hospitalario peruano (UCI, medicina, neonatología, cirugía, pediatría, entre otros servicios), no contamos con estudios previos sobre factores de riesgo para este emergente patógeno nosocomial. Además las opciones terapéuticas para manejar estas infecciones son limitadas, es por eso que el profundo conocimiento de la epidemiología nos puede proveer valiosa información para el establecimiento de estrategias preventivas y de control. De esta manera, en un esfuerzo por determinar las condiciones clínicas y terapéuticas que contribuyen a la presencia de *S. maltophilia* en pacientes de UCI-7B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM); se realizó esta presente investigación.

II. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores de riesgo que contribuyen a la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI-7B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2008 al 2009.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los principales factores que contribuyen a la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI-7B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2008 al 2009.
- Evaluar y correlacionar la presencia de otros probables factores de riesgo reportados por la literatura como la prolongada estancia en la unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica entre otros, con el aislamiento de *S. maltophilia* en muestras de secreción bronquial.
- Determinar la susceptibilidad y resistencia antibiótica de los cultivos de secreción bronquial positivos para *S. maltophilia*, con el fin de hallar una terapia antibiótica óptima contra este patógeno.

III. GENERALIDADES

3.1. ANTECEDENTES

El conocimiento e investigación científica a nivel hospitalario respecto a los factores que predisponen a la aparición de *Stenotrophomonas maltophilia* en nuestro país es inexistente. Según la literatura internacional revisada, los factores de riesgo más comunes que predisponen a la aparición de *S. maltophilia* son: prolongada hospitalización, admisión a UCI, uso de catéter venoso central, terapia antibiótica con carbapenems, soporte de ventilación mecánica, traqueostomía, neutropenia, quimioterapia citotóxica y malignidad hematológica.

En Turquía, Gulmez y Col.⁷ en el 2005, refirió que a pesar de su limitada patogenicidad, *S. maltophilia* es un emergente patógeno nosocomial y que su riesgo es alto en las UCI, siendo sus niveles de resistencias altas para todos los agentes antimicrobianos usados a excepción de cotrimoxazol.

Caylan y Col.⁸, en el año 2004, evalúa la epidemiología de la bacteria donde encuentra que un alto porcentaje se encuentra en sangre (47%) y aspiración endotraqueal (34%).

Senol y Col.^{4, 5}, en el año 2004, refirió la significancia y el rol de *S. maltophilia* como patógeno nosocomial. En el periodo de 1996 y 2004; en Taiwán, Tsai² en un estudio retrospectivo determinó las características clínicas de bacteremia causada por *S. maltophilia* en pacientes quemados. Lai y Col.⁶, entre 1999 y 2003, en Taiwán, determinaron las características clínicas y los factores de pronóstico en pacientes con bacteremia causada por *S. maltophilia*. En ese mismo periodo Wang y Col.³ evaluaron la bacteremia causada por *S. maltophilia* en un centro médico. Dignani y Col.⁹ en el 2003, describieron las manifestaciones clínicas de la infección causada por *S. maltophilia* en pacientes de la UCI. Gulmez y Col.⁷ entre 1998 y 2003, en Turquía, en su estudio determinaron los tipos moleculares y la resistencia antibiótica de *S. maltophilia*. Tatman-Otkun y Col.¹⁰ en Turquía, entre 1998 y 2002, analizaron la susceptibilidad antimicrobiana de trimetropim/sulfametoxazol, ciprofloxacino y ticarcilina/clavulanato en cultivos de *S. maltophilia*. En el 2002, Giamarellos y Col.¹¹, en Grecia, evaluaron el efecto antibacteriano del moxifloxacino en *S. maltophilia* de cultivos hospitalarios resistentes a trimetropim/sulfametoxazol. Kataoka y Col.¹² en el 2001, en Japón, reportaron en un estudio la patogenicidad de *S. maltophilia*; Caylan y Col.⁸ entre el 2000 y 2001, en Turquía, realizaron un análisis epidemiológico de cepas de *S. maltophilia*. Apisarnthanarak y Col.¹³ en el periodo de 1999 y 2001 determinaron como factores de riesgo, en pacientes oncológicos con bacteremia por *S. maltophilia*, la prolongada estancia hospitalaria, la duración de mucositis, el número de antibióticos, la

duración del tratamiento y la duración de neutropenia. Del Toro y Col.^{14, 15}, en España, en el periodo de 1998 y 2001, hallaron características epidemiológicas, clínicas y predictivas de la infección por *S. maltophilia*; además, en el periodo de 1998 y 1999 determinaron la epidemiología clínica de la infección y colonización causada por *S. maltophilia*. En el periodo de 1997 y 2000, en España, Padilla y Col.¹⁶ realizó un estudio de la infección nosocomial causada por *S. maltophilia* en pacientes intervenidos quirúrgicamente. En 1999, en Alemania, Berg y Col.¹⁷ reportaron la relación genotípica y fenotípica entre los cultivos aislados en el medio ambiente y hospitalario de *S. maltophilia*. En ese mismo año, en Canadá, Zhang y Col.¹⁸ analizaron la multidrogo-resistencia de *S. maltophilia*. Schaumann y Col.¹⁹ entre 1998 y 1999, en Alemania, realizaron un estudio prospectivo de las infecciones causadas por *S. maltophilia*.

Entre 1997 y 1999, en EEUU, Hanes y Col.²⁰ analizaron los factores de riesgo en la aparición tardía de neumonía nosocomial causada por *S. maltophilia* en pacientes críticos, los cuales fueron variables demográficas, tratamiento con antibióticos y patógenos asociados a neumonía. Denton y Col.²¹ en el periodo de 1993 y 1995, en el Reino Unido, llevaron a cabo un estudio donde determinaron las características epidemiológicas moleculares de *S. maltophilia* en pacientes con fibrosis quística. Valdezate y Col.^{22, 23} entre 1995 y 1998, en España, estudió la susceptibilidad antimicrobiana de cepas hospitalarias de *S. maltophilia*; en ese mismo periodo también evaluó la alta diversidad genética de las cepas de *S. maltophilia*.

3.2. MICROBIOLOGÍA DE *S. maltophilia*

La bacteria *S. maltophilia*, previamente considerada como *Pseudomonas*, fue ubicada en el género *Xanthomonas* en 1983, pero una década después fue reclasificada como la única especie del nuevo género *Stenotrophomonas*²⁴. Es un bacilo Gram (-), no fermentador, aerobio, indofenol-oxidasa negativo, se ha aislado en el suelo, agua, vegetales y animales, así como en diferentes ambientes hospitalarios (agua de grifos, humidificadores, jabones y desinfectantes, catéteres, etc.) incluida las manos del personal sanitario^{25, 26, 27, 28}.

S. maltophilia crece en la mayoría de medios de cultivo, típicamente produciendo colonias pigmentadas (amarillo o verde lavanda). El organismo puede ser identificado en el laboratorio clínico por bioquímica u otros ensayos. Sin embargo, ocasionalmente puede ser confundido con *Burkholderia cepacia*²⁹. También, puede ser sometido a métodos dependientes de reacciones bioquímicas, técnicas de cromatografía líquida-gas, además de espectrofotometría de masa de prueba directa y métodos moleculares²⁵.

Actualmente poco se sabe acerca de la virulencia de *S. maltophilia*. Los factores potenciales de virulencia incluyen exoenzimas, como la elastasa y gelatinasa; y la resistencia a la mayoría de agentes antimicrobianos^{29, 30}. La capacidad de sobrevivir y multiplicarse en infusiones intravenosas, como la preparación de nutrición parenteral, podrían contribuir a la patogénesis de las infecciones tratadas por vía intravenosa. Caso similar con la bacteremia relacionada a los fluidos en diálisis con liberación de pirógenos²⁵. Tampoco se conoce a fondo su modo de adquisición, se asume que la hospitalización prolongada y la antibioterapia de amplio espectro actuarían seleccionando al microorganismo en las vías respiratorias o en el tracto gastrointestinal; pasando más tarde a colonizar otras localizaciones o producir diversas infecciones en pacientes especialmente predispuestos, de ahí su consideración como patógeno oportunista de ámbito nosocomial⁴.

3.3 EPIDEMIOLOGIA DE *S. maltophilia*

S. maltophilia se encuentra en el medio ambiente con amplia distribución geográfica. En el ámbito hospitalario las fuentes donde se han podido aislar a esta bacteria se resumen en la Tabla N° 01⁴. Es común encontrarla en el ambiente hospitalario, usualmente como comensal, contaminante o parte de la flora endógena del paciente³¹.

Tabla N° 01: Fuentes hospitalarias comunes de *S. maltophilia*⁴.

Tabla N° 01	FUENTES HOSPITALARIAS COMUNES DE <i>S. maltophilia</i>
	Soluciones desinfectantes contaminadas
	Fluidos intravenosos contaminados
	Agua de hospital
	Nebulizadores
	Máquinas de diálisis
	Catéteres
	Analizadores de gas en sangre
	Soporte de ventilación
	Termómetros
	Bombas de balón intraaórtico
	Catéter venoso central/ monitores de presión arterial
	Manos del personal hospitalario

El aislamiento de *S. maltophilia* en heces, fue notificado por primera vez en 1961 por Hugh y Col.¹. Otros estudios demostraron que las tasas de transporte fecal eran significativas. En el estudio de Kerr y Col.³² en una pequeña serie de pacientes con malignidad hematológica, determinaron que en el transporte de la bacteria por heces, la tasa hallada fue del 33% en contraste con el 2.9% del grupo control. En otro estudio en pacientes oncológicos hospitalizados con diarrea se encontró una tasa de 9.5%³³. De acuerdo a los autores Villarino y Col.³⁴ y Friedman y Col.³⁵ *S. maltophilia* también puede ser aislado del tracto respiratorio, hisopos orofaríngeos y manos del personal de salud.

La transmisión de la infección nosocomial, asociada a las fuentes hospitalarias, a través del agua de hospital^{31, 36}, soluciones desinfectantes contaminadas^{37, 38} y las manos del personal de salud³⁴ han sido demostradas en algunos de los brotes.

Estudios epidemiológicos revelaron una considerable diversidad genómica en la que múltiples fuentes ambientales podrían ser un importante modo de transmisión a diferencia de una sola^{39, 40}. Aunque el rol de la infección cruzada en la propagación nosocomial de este organismo es ignorada, un estudio demostró por primera vez infecciones nosocomiales del organismo en la sala de neonatología haciendo uso de tres diferentes métodos de tipificación⁴¹.

La tasa de aislamiento de *S. maltophilia* se ha ido incrementando desde los inicios de 1970, de acuerdo a diferentes reportes en diferentes centros^{42, 43, 44}. En algunas instituciones este incremento ha sido de hasta cuatro veces⁴³. Los reportes indican que no solo aumenta la tasa de aislamiento de *S. maltophilia*, sino también la mortalidad de los pacientes infectados. Esto se evidencia particularmente en pacientes severamente comprometidos, especialmente en presencia de algunos de los factores de riesgo en el ambiente hospitalario. Se puede atribuir en parte, al uso incrementado de antibióticos de amplio espectro a los cuales la bacteria *S. maltophilia* es inherentemente resistente.

3.4. FACTORES PREDICTIVOS PARA LA APARICIÓN DE *S. maltophilia*

La colonización e infección por *S. maltophilia* se ha relacionado con determinados factores predisponentes, tanto intrínsecos al paciente (en especial inmunodepresión de diferentes causas, enfermedades crónicas subyacentes, neoplasias sólidas y hematológicas, fibrosis quística y neutropenia), como extrínsecos (presencia de catéteres venosos centrales, estancia en cuidados

intensivos, ventilación mecánica y hospitalización prolongada), y es de especial importancia el tratamiento antibiótico previo^{4, 14, 15}.

Del Toro y Col.¹⁴ encuentran que el 82,2% de los pacientes habían recibido antibioticoterapia en los 2 meses precedentes, sobre todo cefalosporinas (59%) y carbapenems (36%). En un estudio¹⁵ realizado en Andalucía los factores asociados con *S. maltophilia* fueron la presencia de ventilación mecánica y el uso previo de antibióticos (carbapenems, ceftazidima y quinolonas). Aparecen resultados similares al analizar pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*^{5, 45}, quienes recibieron en el 45-70% de los casos antibioticoterapia reciente; especialmente cefalosporinas, carbapenems y quinolonas. *S. maltophilia* presenta una resistencia intrínseca de alto grado que junto con las resistencias adquiridas por presión selectiva de los antibióticos, le aportan una ventaja ecológica sobre otros posibles patógenos en el medio hospitalario⁴⁶. Probablemente la exposición a antibióticos de amplio espectro tenga un papel más relevante en la selección del patógeno que la exposición a un determinado fármaco^{15, 46}.

En un estudio realizado por Elting y Col.⁴⁷ se encontró que la terapia con imipenem fue diez veces más frecuente en los casos que en los controles. En otros estudios, al menos 25-40% y un poco más de la mitad de los casos que fueron reportados recibieron imipenem antes del desarrollo de la infección^{34, 48}. Además, en un estudio prospectivo, la incrementada incidencia de infección por *S. maltophilia* halló significancia correlativa con el uso de carbapenems²⁷. Sin embargo, en algunos estudios en los cuales se administraron antibióticos de amplio espectro, además de carbapenems, como aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cefalosporinas de amplio espectro y metronidazol^{5, 13, 20, 48}; algunos investigadores, como Senol y Col.⁵ y VanCouwenberghe y Col.⁴⁹, en sus estudios retrospectivos de casos y controles, no hallaron preponderancia de infección en los pacientes que recibieron imipenem, puesto que se identificaron otros agentes más importantes como factores de riesgo significativo. Esto fue confirmado por Vartivarian y Col.⁵⁰ en un reporte de 114 pacientes con infecciones mucocutáneas y de tejidos blandos. Estos hallazgos, apoyan la idea de que la exposición a varios antibióticos de amplio espectro podría ser más importante que la exposición sólo a uno de ellos.

Se sabe que el sistema inmunológico comprometido es un prerrequisito para la infección por *S. maltophilia*, pacientes con trasplantes y con neutropenia, especialmente neutropenia, son factores que predisponen la aparición de *S. maltophilia*. Revisando los reportes de casos en la literatura inglesa, no menos del 30%, y usualmente más de la mitad, de los pacientes con infección de *S. maltophilia* tuvieron malignidad subyacente, particularmente malignidad hematológica combinada con neutropenia^{44, 51}. La presencia de catéter venoso central (CVC) fue otro factor de riesgo común confirmado por varios reportes. Cabe señalar que el CVC fue una de las fuentes más comunes de infección^{5, 13, 51}. A pesar de que reportes indican que la infección de *S. maltophilia* adquirida en la

comunidad es más frecuente de lo que es reconocida inicialmente^{19, 43, 49}. Como otros patógenos nosocomiales, la larga hospitalización y admisión a UCI se encuentran como los factores de riesgos más importantes para la colonización e infección de *S.maltophilia*^{34, 49}. Entre otros factores descritos, la ventilación mecánica, y la necesidad de traqueostomía son implicados particularmente por el desarrollo de neumonía causado por *S.maltophilia*^{20, 34}. Dos reportes recientes indican que la presencia de mucositis severa fue un factor de riesgo importante en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica^{13, 52}.

Aunque considerado generalmente como patógeno nosocomial, en los últimos años se reporta con frecuencia *S. maltophilia* en pacientes extrahospitalarios; y se relaciona con la edad avanzada de los enfermos y la presencia de enfermedades crónicas, especialmente patología respiratoria⁵³. Las tasas de aislamiento de *S. maltophilia* en hospitales se han ido incrementando en los últimos años, tanto como colonizador y agente causante de infección, en especial en aquellos pacientes en los que concurren varios de los factores de riesgo antes mencionados⁴.

3.5 TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR *S. maltophilia*

En pacientes con neumonía y bacteriemia por *S. maltophilia* la mortalidad se ha relacionado de manera directa con una terapia antibiótica empírica inadecuada, es decir, una administración de antibióticos en presencia de fiebre la cual no presentan una actividad óptima contra *S. maltophilia*, además de posiblemente no ser administrada en dosis, vía de administración y duración adecuada; esta terapia se da después de haber tomado muestras para los cultivos de sangre y secreción bronquial cuando aún no están disponibles los resultados de las pruebas microbiológicas de susceptibilidad y resistencia que facilitan el cambio a un antibiótico de mayor actividad^{3, 6, 20}.

Una importante característica de *S. maltophilia* es su elevada y múltiple resistencia antibiótica, debido a diferentes mecanismos en los que participan la producción de betalactamasas (L1 y L2), la impermeabilidad de la membrana externa y la expresión de bombas de expulsión activa⁴⁶. Estos mecanismos le confieren resistencia de alto grado frente a betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes, aminoglucósidos, macrólidos y, de forma variable, a fluoroquinolonas. La presencia de un sistema de expulsión activa frente a diferentes antibióticos podría tener un papel relevante en la resistencia antimicrobiana de muestras clínicas⁵⁴. In vitro trimetropim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) fue el fármaco con mayor potencia frente a *S. maltophilia*,

con tasas de sensibilidad generalmente superiores al 90% en diversos estudios internacionales sobre resistencia antibiótica⁵⁵, aunque la resistencia al mismo es variable y puede alcanzar hasta el 25-58%⁴. En un estudio multinacional (programa SENTRY)⁵⁵ sobre 842 cepas de *S. maltophilia* la tasa de resistencia a TS osciló entre el 2% en Canadá y América Latina, y hasta el 10% en Europa; con la posibilidad de que la variabilidad geográfica detectada estuviera relacionada con la heterogeneidad y falta de reproducibilidad de las técnicas de sensibilidad empleadas en los distintos centros. Ticarcilina-ácido clavulánico fue el betalactámico con mejor actividad frente a *S. maltophilia* (10-30% de resistencias en el estudio SENTRY)⁵⁵ y las nuevas fluoroquinolonas presentan generalmente menos resistencias que ciprofloxacino (2-15% para gatifloxacino y trovafloxacino frente a 21-53% para ciprofloxacino)⁵⁵. Estos datos coinciden con estudios realizados *in vitro* y en modelos experimentales^{56, 57} en los que la actividad antibacteriana de gatifloxacino y moxifloxacino fue superior a la de ciprofloxacino, aunque se ha detectado la aparición de resistencias durante el tratamiento con ambos fármacos. Este hecho puede ser de trascendencia clínica ya que apoyaría el uso de terapias combinadas y en dosis máximas, en vez de monoterapias, en el tratamiento de infecciones graves por *S. maltophilia*.

Otros fármacos que presentan buena actividad *in vitro* son minociclina y doxiciclina, aunque no hay suficiente experiencia clínica con ellos^{4, 56}. El uso en combinación de ciprofloxacino y ceftazidima, o bien de ticarcilina/ácido clavulánico y trimetopim/sulfametoxazol, han mostrado efecto sinérgico en estudios *in vitro* preliminares⁵⁸. Es complejo extraer conclusiones clínicas de las diferentes asociaciones identificadas como sinérgicas *in vitro* debido a las distintas metodologías empleadas para su determinación y porque los resultados pueden variar en función de la técnica empleada⁴⁶. Por otro lado, faltan estudios que utilicen estas asociaciones en la práctica clínica, por lo que no contamos con datos suficientes acerca de su eficacia. Son necesarios estudios controlados que determinen el tratamiento óptimo de elección, con uno o más fármacos, dado que las recomendaciones actuales están basadas en trabajos retrospectivos y de casos aislados.

3.6. CONCEPTOS CLINICOS

3.6.1 APACHE II

Una de las principales tareas para los profesionales de la salud es la evaluación de la gravedad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos y para ello ha de hacer uso de distintos de índices de trauma entre ellos destaca el APACHE II, porque con ésta evaluación se logra un mejor tratamiento de

éstos, pues de ésta forma se pueden establecer criterios para el ingreso, el pronóstico, determinar la eficacia de los tratamiento, definir una mejor utilización de los recursos, identificar grupos de pacientes de alto y bajo riesgo y comparar los resultados entre diferentes grupos o unidades entre sí y medir el desarrollo de las mismas⁵⁹. El uso del índice APACHE II también nos permite establecer cierta uniformidad en los parámetros diagnósticos facilitando las comparaciones estadísticas entre los estudios de los distintos centros de trauma⁶⁰.

Por lo mencionado anteriormente tener instrumentos que permitan pronosticar la evolución de los pacientes es muy importante, este hecho despertó el interés de la comunidad científica internacional, incentivando un gran desarrollo de un elevado número de modelos pronósticos en las ultimas décadas, entre ellos el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) Score, o Escala de Evaluación Fisiológica Aguda y de Salud Crónica. Este modelo, publicado por Knaus en 1981, fue rápidamente actualizado y reemplazado por el índice APACHE II debido a su sencillez y la posibilidad de estimar el riesgo de mortalidad individual mediante un modelo matemático de regresión logística en las primeras 24hs de estadía en las UCI. Desde su publicación, el índice APACHE II ha sido utilizado ampliamente para evaluar el desempeño asistencial de las UCI, comparando la tasa de mortalidad obtenida, o real, con los valores esperables para esos pacientes calculados por la escala⁶¹.

El score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (índice APACHE II), es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se basa en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos, fácil de usar y que puede sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de las UCI⁶².

A continuación se muestran las siguientes tablas⁶³ de los distintos componentes del índice APACHE II.

Tabla N° 02: Clasificación de severidad de enfermedad APACHE II ⁶³

VARIABLES FISIOLÓGICAS	RANGO ELEVADO					RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+ 1	0	+ 1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	> 41°	39-40,9°		38,5-38,9	36-38,4°	34-35,9	32-33,9°	30-31,9°	< 29,9
Presión arterial media (mmHg)	> 16 0	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
Frecuencia cardiaca	> 18 0	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	< 39

(respuesta ventricular)									
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	> 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ > 0,5 anotar PaO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	> 50 0	350-499	200-349		< 200 > 70	61-70		55-60	<55
pH arterial (Preferido) HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	> 7,7 > 52	7,6-7,59 41-51,9		7,5-7,59 32-40,9	7,33-7,49 22-31,9		7,25-7,32 18-21,9	7,15-7,24 15-17,9	<7,15 <15
Sodio sérico (mEq/l)	> 18 0	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potasio sérico (mEq/l)	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (<44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Fuente: Knaus y Col.⁶³

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Tabla N° 03: Interpretación del score⁶³

PUNTUACIÓN	MORTALIDAD (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

3.6.2 VENTILACIÓN MECÁNICA (VM)

La ventilación mecánica (VM) es una alternativa terapéutica, que gracias a la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la función respiratoria y a los avances tecnológicos brinda la oportunidad de suministrar un soporte avanzado de vida eficiente a los pacientes que se encuentran en estado crítico padeciendo de insuficiencia respiratoria (IR) siendo su objetivo dar soporte a la función respiratoria hasta la reversión total o parcial de la causa que originó la disfunción respiratoria. Este procedimiento ha sido ampliamente utilizado en las unidades de cuidados intensivos y a pesar que su uso sistemático data desde 1952, aún existen amplias diferencias entre centros y países, tanto en los modos y parámetros de ventilación seleccionados como en la mortalidad de los pacientes que la reciben⁶⁴.

La ventilación mecánica es un tratamiento de soporte vital, en el que utilizando una máquina que suministra un soporte ventilatorio y oxigenatorio, se facilita el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria. El ventilador mecánico, mediante la generación de una gradiente de presión entre dos puntos (boca / vía aérea – alvéolo) produce un flujo por un determinado tiempo, lo que genera una presión que tiene que vencer las resistencias al flujo y las propiedades elásticas del sistema respiratorio obteniendo un volumen de gas que entra y luego sale del sistema⁶⁵.

Indicaciones de la ventilación mecánica⁶⁵

Clásicamente las indicaciones de VM inicialmente son las mismas que para la intubación endotraqueal, las que básicamente son tres:

- 1) Corregir la obstrucción de la vía aérea superior.
- 2) Facilitar la higiene bronquial.
- 3) Permitir la conexión a un ventilador mecánico.

Además de estas medidas iniciales se debe realizar una evaluación de algunos criterios puntuales para definir la necesidad de conectar al paciente a un ventilador mecánico, como es realizar una evaluación básica de la mecánica respiratoria, evaluando frecuencia respiratoria, la medición de la capacidad vital,

la determinación de la fuerza inspiratoria negativa, la medición de gases arteriales (AGA) donde principalmente nos enfocamos en la PaO₂ y PCO₂ y también la pulsioximetría⁶⁴.

Entre las patologías más frecuentes^{64, 65} donde se recomienda el uso de ventilación mecánica tenemos a continuación:

1) Insuficiencia respiratoria aguda (IRA): enfermos que requieren VM sin poseer una enfermedad pulmonar crónica previa, entre ellas:

1.1) SDRA definido según la reunión de consenso Americana-Europea.

1.2) postoperatoria, es decir, prolongación de la VM luego de una intervención quirúrgica debido a la enfermedad de base, edad avanzada o cirugía de alto riesgo.

1.3) insuficiencia cardíaca: pacientes con disnea, edema pulmonar, hipoxemia y evidencia de enfermedad cardíaca.

1.4) aspiración pulmonar, definida como visualización de contenido gástrico en vía aérea o aspirado traqueal.

1.5) neumonía, definida por la aparición de infiltrado alveolar persistente, acompañado de fiebre o hipotermia y leucocitosis o leucopenia.

1.6) sepsis, definida según la Conferencia de Consenso de la ACCP/SCCM.

1.7) traumatismos: pacientes que requieren VM debido a lesiones de tórax, abdomen o cráneo.

1.8) paro cardiorrespiratorio: pacientes que necesitan VM luego del cese súbito e inesperado de las funciones cardiopulmonares.

2) Coma: pacientes que requieren VM por disminución del nivel de conciencia secundario a causas orgánicas o metabólicas.

3) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): pacientes con reagudización de su enfermedad pulmonar crónica debido a infección, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca o cualquier otra causa de exacerbación.

4) Insuficiencia respiratoria crónica no EPOC: pacientes con enfermedad restrictiva que presentan una reagudización respiratoria.

5) Enfermedad neuromuscular.

6) Asma.

Generalmente en la práctica diaria ya sea por la gravedad del paciente, o por la poca accesibilidad de todos los elementos de juicio antes mencionado; se toma la decisión de someter a un paciente a ventilación mecánica teniendo en cuenta los objetivos perseguidos y teniendo en mente la búsqueda de una función respiratoria óptima, obviamente se tiene que evaluar clínicamente al paciente y tomar como base la insuficiencia respiratoria ya sea ventilatoria u oxigenatoria⁶⁵.

3.6.3 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible, generalmente progresiva y asociada a una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas o gases, principalmente al humo de tabaco. Es una enfermedad prevenible y tratable que afecta a los pulmones pero también puede cursar con afectación extrapulmonar o sistémica⁶⁶.

La EPOC supone un problema de salud pública de gran magnitud. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada y con una elevada morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud ha calculado que la EPOC es actualmente la causa nº 12 entre las enfermedades más prevalentes y la 6ª causa de muerte en el mundo. Para el año 2020, esta enfermedad representará la 5ª causa de incapacidad y subirá hasta el puesto nº 3 en mortalidad en el mundo^{66, 67}.

La EPOC debe considerarse presente en un paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos (tos, expectoración, disnea) especialmente si ha sido fumador. En este contexto, la sospecha diagnóstica se confirma con la demostración de la existencia de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría⁶⁶. Múltiples estudios han demostrado que tanto los valores basales del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV), como su caída anual son poderosos predictores de mortalidad y también de morbilidad. Este planteamiento ha condicionado el tratamiento de la EPOC durante décadas, de tal forma que el principal objetivo terapéutico ha sido modificar la progresión de la enfermedad, limitando el deterioro funcional. De todas las posibles intervenciones, el abandono del tabaco ha sido la que mejores resultados ha proporcionado⁶⁷.

La EPOC no es sólo una enfermedad pulmonar, sino que esta asociada con un amplio espectro de manifestaciones clínicas sistémicas que no se relacionan necesariamente con el grado de obstrucción pulmonar y, por tanto, clasificando la severidad de la enfermedad únicamente en función del nivel de FEV, estamos limitando nuestra capacidad de entender realmente lo que sucede en un determinado paciente⁶⁶.

Los enfermos con EPOC tienen una alta prevalencia de colonización bacteriana del tracto respiratorio inferior incluso durante los períodos de estabilidad de la enfermedad. Las exacerbaciones se han asociado con el sobrecrecimiento de microorganismos potencialmente patógenos y con la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* en el tracto respiratorio inferior. Estos hallazgos podrían explicar en parte el hecho de que la EPOC se haya descrito como uno de los factores asociados al desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica⁶⁸.

La EPOC no es una enfermedad curable, pero existen tratamientos que pueden retrasar su progresión. La deshabitación del consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión. Un segundo nivel de prevención es la detección precoz de la EPOC en los individuos que presentan síntomas. El objetivo del tratamiento farmacológico es prevenir y controlar los síntomas de la enfermedad para reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar el estado general de salud de los pacientes⁶⁹.

3.6.4 NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVM)

Las infecciones nosocomiales son aquellas que ocurren después de 48 horas de hospitalización. Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) ya sea neonatal, pediátrica y de adultos son las áreas de mayor prevalencia debido al perfil del paciente, a las terapias y a los múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos quienes ingresan en ellas. De las infecciones intrahospitalarias, una de las más conocidas y caracterizadas es la neumonía, la cual representa la segunda causa más común de infección nosocomial, con aumento en la morbi-mortalidad cuando se encuentra asociada a ventilación mecánica⁷⁰.

La neumonía nosocomial se ha reportado como un problema de salud pública mundial. Se presenta en centros hospitalarios de todos los niveles, particularmente en las UCI, siendo su incidencia variable debido a que se encuentra relacionada con diversos factores de riesgo⁷⁰. Se ha establecido que la

neumonía es la segunda causa de infección nosocomial luego de las infecciones urinarias, generando cerca del 15% de las infecciones hospitalarias. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) se define como la neumonía que se desarrolla a las 48 horas o más, después de la intubación endotraqueal y de iniciada la ventilación mecánica⁷¹.

La neumonía nosocomial ocurre cuando los gérmenes llegan al tracto respiratorio inferior por diferentes rutas: microaspiración, inhalación, vía hematógena o extensión de un lugar contiguo. Para el progreso de la infección es necesario que el inóculo bacteriano supere los mecanismos de defensa dando como respuesta, entre otras cosas, la liberación de proteasas y destrucción de la fibronectina de la superficie celular. Por lo general se requieren dos importantes procesos en la patogénesis de la NAVVM: por un lado, la colonización bacteriana del tracto aerodigestivo, y por otro, la aspiración de secreciones contaminadas dentro de las vías respiratorias bajas. Las vías de ingreso de los patógenos causales de infección pueden ser de dos tipos: de origen endógeno, como la flora oral y la flora aerodigestiva, y de origen exógeno, asociados a los ventiladores, que son responsables del aumento de las muertes^{70,71}.

Los gérmenes causales son también un factor determinante en la mortalidad por neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM). En la literatura se ha publicado que las infecciones por Gram negativos tienen peor pronóstico que las por Gram positivos, cuando estos gérmenes son sensibles al tratamiento. En este sentido, resulta crucial la adecuada terapia antimicrobiana empírica inicial. La bacteriología varía de unidad en unidad, lo que hace que no exista un esquema antibiótico ideal factible de ser aplicado sin variaciones por los diversos centros⁷¹.

En los pacientes con ventilación mecánica hay importantes rutas de infección identificadas⁷⁰:

- El uso del tubo endotraqueal, que altera los mecanismos de defensa del árbol bronquial, como la tos, el estornudo y el sistema mucociliar de la mucosa traqueal.
- Los equipos y la manipulación del paciente. Se considera que éstos deben ser manejados por personal experto y altamente calificado.
- La formación de biopelícula en el tubo endotraqueal. Estas biopelículas, altamente resistentes a los efectos de los antibióticos y a las defensas del huésped, representan un sitio de colonización y persistencia de patógenos nosocomiales.
- Inoculación directa.

3.6.5 TRAQUEOSTOMIA

El manejo de las vías aéreas constituye uno de los pilares fundamentales en el soporte de vida de los pacientes críticos, este manejo puede hacerse a través del tubo endotraqueal por ruta translaríngea o mediante la traqueostomía. Aunque la intubación endotraqueal es el procedimiento de elección para manejo de vías aéreas, la traqueostomía es considerada el procedimiento de elección para el manejo prolongado. Este cambio de vía aérea artificial se hace primordial debido a la injuria laríngea^{72, 73}.

En el año 1989, en la conferencia de consenso de vías aéreas artificiales de pacientes que reciben ventilación mecánica, se establecieron las siguientes recomendaciones⁷²:

- Si se prevé que la vía aérea artificial será necesitada por menos de 10 días, el tubo endotraqueal por la ruta translaríngea es suficiente.
- Si se sospecha que el paciente requerirá una vía aérea artificial por más de 21 días, es decir la necesidad de una asistencia ventilatoria mecánica prolongada, la traqueostomía es preferida.
- En muchos pacientes es difícil predecir el tiempo que será utilizada la vía aérea artificial, en esos casos la decisión para proceder con traqueostomía es hecha en base a la evaluación diaria para minimizar la estancia hospitalaria e intubación translaríngea.

Su uso en UCI también se recomienda en caso de obstrucción de la vía aérea superior, trauma máxilo-facial, trauma de columna cervical o de región anterior de cuello que impida la realización de cricotirotomía, necesidad de “toilette” bronquial y pérdida de reflejos protectores de la vía aérea. En resumen la traqueostomía en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) constituye un procedimiento común, principalmente realizado para prevenir las secuelas de intubación endotraqueal prolongada y para asistir en el destete del paciente del ventilador^{72, 73, 74}.

Actualmente, el procedimiento a cielo abierto y vía percutánea son las técnicas utilizadas en pacientes adultos; ambas son seguras, con indicaciones precisas y con poco o ningún riesgo en manos experimentadas^{72, 73}. Sin embargo, esta técnica requiere un adecuado conocimiento de la anatomía del cuello, ser diestro en su realización y tener presente las indicaciones, contraindicaciones y manejar oportunamente las complicaciones⁷⁴.

Ha sido demostrado en pacientes adultos con enfermedad neurológica o extraneurológica que requirieron soporte ventilatorio por tiempo prolongado, que la traqueostomía facilita el retiro de la ventilación mecánica y la desconexión al disminuir la resistencia de la vía aérea y con ello el trabajo respiratorio, evita la injuria laríngea causada por el tubo endotraqueal, mejora el confort y estado psicológico del paciente al permitirle hablar y comer, facilita la aspiración de secreciones y da seguridad sobre la vía aérea. Entre las desventajas sería las complicaciones asociadas con el procedimiento quirúrgico, estenosis traqueal e infección del ostoma de la traqueostomía^{72, 73}.

3.6.6 CATÉTER VENOSO CENTRAL

La bacteriemia relacionada con catéter representa la primera causa de bacteriemia nosocomial. Más de la mitad de bacteriemias y candidemias nosocomiales son consecuencia del uso de catéteres en los hospitales. Los pacientes críticos son los más propensos a desarrollar infecciones relacionadas con catéteres⁷⁵.

Los catéteres vasculares centrales son dispositivos que permiten el acceso al torrente sanguíneo a nivel central para la administración de medicamentos, fluidoterapia, nutrición parenteral total (NPT), monitorización hemodinámica o hemodiálisis. Se estima que más del 80% de los pacientes hospitalizados han llevado en algún momento un catéter intravascular, periférico o central durante su ingreso⁷⁶.

Dentro de los catéteres vasculares centrales (CVC), el más empleado es el catéter venoso central común, con acceso a través de la vena subclavia, yugular o femoral. La Food and Drug Administration (FDA) divide este tipo de catéteres en^{75, 76}:

- Catéteres de corta duración: Catéteres venosos centrales no tunelizados (subclavia, yugular o femoral) o insertados por vía periférica (Drum, PICC).
- Catéteres de larga duración: Para los pacientes que van a precisar un uso más allá de 30 días, y en todos aquellos que iniciarán una NPT domiciliaria se prefieren las vías tunelizadas (Hickman®, Broviac®, Groshong® y Quinton®) o implantadas (Port-A-Cath®). Los primeros, desarrollados en la década de los 70, se caracterizan por tener un trayecto subcutáneo y un manguito de dácron por el que el catéter se ancla y que evita su salida accidental y las

suturas en la piel. El catéter Broviac® por su menor diámetro es de uso pediátrico; para adultos el más usado es el catéter Hickman®.

Las principales complicaciones relacionadas con los catéteres venosos centrales se pueden clasificar en complicaciones mecánicas, trombóticas e infecciosas. Dentro de las complicaciones mecánicas destacan la punción arterial, hematoma, hemotórax, pneumotorax (principal), los cuales dependiendo del sitio de inserción elegido, presentarán una mayor o menor incidencia siendo esto un factor fundamental en la decisión de la vena⁷⁷.

Las complicaciones trombóticas, determinadas principalmente por el sitio de inserción son frecuentes. Alrededor del 15% de los pacientes presentan trombosis asociada a los catéteres al realizar un Eco Doppler. Los catéteres femorales suelen trombosarse hasta en el 21.5% en comparación al 1.9% de los subclavios^{76, 77}.

Las complicaciones infecciosas, se dividen en 3 tipos: La infección en el sitio de inserción caracterizada por eritema, calor local, induración, o secreción purulenta en los 2 cm próximos; colonización del catéter caracterizada por el crecimiento de organismo en el catéter demostrado por cultivos cuantitativos o semicuantitativos, y la bacteremia asociada al catéter caracterizada por el aislamiento del mismo organismo en los hemocultivos y en los cultivos cuantitativos o semicuantitativos de catéter, acompañada de síntomas clínicos de bacteremia sin otro foco aparente de infección. La vena subclavia es la que se asocia al menor riesgo de infección (1.2 infecciones por 1000 días de catéter)^{75, 76, 77}. Los tipos de infección asociada al catéter han sido establecidos por el Centre for Disease Control (CDC)⁷⁸ (ver Tabla N° 04). Pueden ser locales o sistémicas, y éstas últimas derivan en complicaciones graves como endocarditis, meningitis, osteomielitis o shock séptico^{76, 78}.

Tabla N° 04: Tipos de infecciones asociadas al catéter⁷⁸

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL CATÉTER CENTRAL		
INFECCIOSAS		
Tipo	Definición	Manejo *
Colonización del catéter	Cultivo positivo (Método MAKI: > 15 UFC o > 103 por cultivo cuantitativo) en la porción distal.	Cuidados locales y antibioterapia oral.
Infección orificio de salida	Eritema e induración en los 2 cm de piel alrededor del catéter,	Antibioterapia IV y retirar catéter si evolución es desfavorable.

Infección del túnel	Eritema e induración más allá de los 2 cm de igual modo sin bacteriemia
Infección bolsillo reservorio	Eritema y necrosis de la superficie del reservorio o exudado purulento en la bolsa subcutánea.
Bacteriemia asociada a la NPT	Crecimiento de microorganismos hemocultivo con clínica de infección y sin otro foco aparente. Con coincidencia cultivo con la punta catéter y gradiente > 5:1 de sangre central a periférica., sin otra focalidad y con mejoría ante la retirada del mismo.
*En los accesos no tunelizados se recomienda la retirada de los mismos ante la sospecha, o retirar la NPT hasta su confirmación si el estado del paciente lo permite, y tratamiento antibiótico IV.	
NO INFECCIOSAS	
COMPLICACIÓN	
Mecánicas: Neumotórax (1-10%), canalización arterial (5%), mal posición, perforación vaso o taponamiento cardíaco. Trombosis venosa. Oclusión del catéter por precipitados lipídicos. Oclusión catéter por precipitados cálcicos.	

Fuente: Centre for Disease Control (CDC) ⁷⁸

3.6.7 SEPSIS

La infección nosocomial afecta entre un 5 y un 10 % de los pacientes que ingresan en un hospital. La incidencia varía según el hospital e incluso entre áreas del mismo. Los pacientes ingresados en UCI suele presentar entre un 8 y un 15 % del total de pacientes ingresados en el hospital y presentan una elevada incidencia de infecciones nosocomiales comparados con los pacientes ingresados en otras áreas de hospitalización convencional incluso se ha cuantificado este riesgo en hasta 3 veces superior, esto significa que aproximadamente el 25% de todas las infecciones nosocomiales del hospital ocurre en pacientes ingresados de UCI. El 70 % de las bacteriemias diagnosticadas en UCI son secundarias, incluidas las infecciones relacionadas con los catéteres intravasculares, y el 30 % restante son bacteriemias de origen desconocido ⁷⁹.

La sepsis es la bacteriemia acompañada de fiebre con o sin hipotensión. La bacteriemia podría no ser demostrable si los hemocultivos se obtienen al final del proceso séptico o si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo. El shock séptico es sepsis con disfunción hepática o renal acompañada de hipotensión profunda. La bacteriemia es el determinante fisiopatológico esencial y fundamental de la sepsis. En los pacientes con sepsis, bacteriemia debe ser asumida, si no se demuestra por frotis de capa leucocitaria o hemocultivos. Las defensas del huésped están diseñadas para prevenir la ocurrencia de la sepsis y el choque séptico ⁸⁰.

Para que se produzca la sepsis, un gran inóculo bacteriano debe romper las defensas del huésped. Las condiciones más comunes asociadas con sepsis incluyen infecciones relacionadas al catéter venoso central (CVC), infecciones intravasculares, infecciones hepatobiliares, infecciones de colon y pelvis y sepsis urinaria. La terapia antimicrobiana empírica de la sepsis depende de la localización del sitio de la infección a un órgano particular, que determina la flora patógena en el proceso séptico. Los patógenos habituales son determinados por el sitio de órganos o infección, son predecibles, y son la base para la selección de una terapia antimicrobiana empírica apropiada. Los antibióticos seleccionados para la sepsis deben tener un bajo potencial de resistencia, pocos efectos adversos, y un alto grado de actividad contra los presuntos patógenos basados en sitio de la infección⁸⁰.

Una de las guías disponibles para el manejo de la sepsis severa y choque séptico incluye las siguientes recomendaciones:

- 1) Administración temprana de terapia con antibióticos de amplio espectro empírica (a 1 h de haber realizado el diagnóstico clínico).
- 2) toma de una muestra de sangre para cultivo y, de ser posible, cultivos de los sitios relevantes antes de iniciar la terapia con antibióticos.
- 3) adecuada reanimación cardiopulmonar del paciente en las primeras 6 horas.
- 4) determinar la fuente del proceso infeccioso (evaluación clínica y radiológica) del paciente; sin embargo, hay variantes en la definición del cuadro séptico que afectan su seguimiento^{81, 82}.

Debido a que la sepsis es el resultado de una infección bacteriana grave, el tratamiento antibiótico empírico se dirige contra los presuntos y habituales patógenos bacterianos determinados por el órgano infectado. La terapia antimicrobiana empírica debe ser altamente eficaz contra el presunto patógeno o patógenos y debe ser administrada tan pronto como sea posible. Para que la terapia antimicrobiana empírica sea eficaz, otras medidas de apoyo (como por ejemplo, la reposición de volumen) estas deben ser del tipo y volumen correcto, y deben darse al inicio del proceso séptico antes de administrar vasopresores. De lo contrario, la sustitución de volumen dado después de los vasopresores será ineficaz y no resultara en una adecuada restauración del volumen intravascular⁸⁰.

Uno de los principales problemas en los casos de sepsis es la identificación temprana del agente causal para tratar específicamente al paciente y con ello evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos, que provocan la selección de cepas resistentes y la destrucción de la flora normal del paciente⁸³.

El procedimiento de elección para el diagnóstico del agente causal de la sepsis es el hemocultivo, se aíslan él o los patógenos y se identifican por pruebas bioquímicas rutinarias; adicionalmente se realizan antibiogramas para determinar las características de sensibilidad o resistencia a los antibióticos^{82, 83}.

3.6.8 NEUTROPENIA

La neutropenia se define como la disminución en el recuento de neutrófilos circulantes en la sangre periférica. Un recuento absoluto de neutrófilos de 1.000 a 1.500 células/mm³ se define neutropenia leve, 500-1.000 células/mm³ se define como neutropenia moderada, y, 500 células/mm³ se define como neutropenia grave. En los pacientes con neumonía o insuficiencia respiratoria aguda, la neutropenia puede influir en el razonamiento clínico⁸⁴.

La infección sigue siendo la mayor complicación de la neutropenia, y la sepsis severa y el shock séptico se asocian con una alta mortalidad hospitalaria. La administración de antibióticos urgente y apropiada es obligatoria para evitar un mayor deterioro clínico, especialmente en pacientes críticamente enfermos con signos de dificultad respiratoria o sepsis grave. Por lo tanto, los antibióticos de primera línea deben cubrir los patógenos que se consideran más probable basado en características del paciente, neutropenia, y la epidemiología local⁸⁵.

La terapia con antibióticos se debe iniciar de inmediato en pacientes febriles con neutropenia, especialmente cuando se cumplen los criterios de sepsis grave. Aunque la administración de antibióticos por vía oral puede ser una opción en pacientes neutropénicos con el riesgo más bajo de complicaciones, todos los pacientes con neutropenia prolongada (> 7 días de evolución) y / o neutropenia profunda (<100 células / mm³) y / o dolor abdominal, náuseas y / o diarrea y / o criterios de sepsis grave o shock séptico con signos de insuficiencia orgánica vómitos deben ser tratados por vía intravenosa. Las guías actuales recomiendan la administración intravenosa continua de antibióticos después de 48 horas de apirexia, durante al menos 2 días después de la resolución de la neutropenia o

por 4 a 5 días si la fiebre persiste; en el caso de pacientes con neutropenia persistente recomiendan que permanezcan bajo tratamiento con antibióticos durante al menos 2 semanas⁸⁵.

También es necesario considerar el ajuste de la dosis de antibiótico basado en la determinación de la concentración en suero, porque cambios en la farmacodinámica y farmacocinética de los antibióticos han sido reportados en pacientes neutropénicos. El volumen de distribución y el aclaramiento se incrementa, y por lo tanto la vida media y las concentraciones plasmáticas pueden ser menores que en los pacientes control. Muchos estudios en animales encontraron disminuciones en la actividad bactericida de las b-lactámicos en animales neutropénicos. Teniendo en cuenta que la actividad de b-lactámicos y glucopéptidos depende del tiempo que pasa con las concentraciones de fármaco en suero superior a la concentración mínima inhibitoria del organismo, disminuyendo el intervalo entre las dosis o el uso de una infusión continua puede ser la mejor estrategia para la administración de los b-lactámicos y glucopéptidos a los pacientes neutropénicos. En cualquier caso, la monitorización terapéutica es valiosa para guiar los ajustes de dosis y asegurarse de que se alcanzan concentraciones terapéuticas para aumentar las posibilidades de erradicar el organismo y reducir al mínimo el riesgo de seleccionar bacterias resistentes a los antibióticos⁸⁵.

IV. METODOLOGIA

4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación sigue los siguientes parámetros en su diseño:

- Según la finalidad del estudio: *Analítico de casos y controles*
- Según el control de la asignación de las variables del estudio: *Observacional*.
- Según la cronología de los eventos: *Retrospectivo*.

4.2 MÉTODO DE TRABAJO

El método de trabajo consistió en la revisión de las historias clínicas con recolección retrospectiva de los datos. Los materiales utilizados en la presente investigación fueron:

- Historias clínicas de pacientes hospitalizados en el servicio UCI-7B del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2009.
- Formato de recolección de datos.

Se recolectó la información de las historias clínicas en el formato de recolección de datos (ver Anexo 10.1), para después en base a los criterios de inclusión y exclusión seleccionar la muestra de 28 casos y 32 controles.

4.3 POBLACIÓN

La población está constituida por los pacientes hospitalizados que ingresaron al servicio de UCI-7B del HNERM desde enero del 2008 a diciembre del 2009.

4.4 MUESTRA

Se tomó una muestra en base a los criterios de inclusión y exclusión especificados más adelante, la cantidad de casos y controles fue:

Casos: 28

Controles: 32

Los casos son los pacientes con edad mayor o igual a 18 años que hayan ingresado al servicio de UCI-7B con aislamiento positivo de *S. maltophilia* de cultivos de secreción bronquial realizado por el laboratorio de microbiología clínica del hospital.

Los controles son los pacientes con edad mayor o igual a 18 años que hayan ingresado al servicio de UCI (7B) en el mismo tiempo que los casos y además que presenten según el laboratorio de microbiología clínica del hospital aislamiento negativo para *S. maltophilia* en cultivos de secreción bronquial y aislamiento positivo para *P. aeruginosa* en muestras de secreción bronquial.

4.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán en el estudio a aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados en el HNERM durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2009 y en cuyas historias clínicas se registre lo siguiente:

- Tiempo de estancia en UCI mayor de 3 días.
- Aislamiento positivo de cultivos de secreción bronquial para *S. maltophilia*.
- Edad mayor a 18 años.

4.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán en el estudio a aquellos pacientes admitidos en el HNERM durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2009 y en cuyas historias clínicas se registre lo siguiente:

- Pacientes que procedan de una UCI de otro hospital.
- Pacientes que presenten un tiempo de hospitalización en UCI menor a 48 horas.
- Pacientes con infección por *S. maltophilia* en los que se confirmaron su adquisición comunitaria.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de la información recolectada de las historias clínicas se utilizó el programa SPSS versión 18⁸⁶, se realizó el análisis descriptivo además del inferencial de los datos obtenidos mediante análisis univariado entre casos y controles; utilizando la prueba t de Student para variables cuantitativas continuas con distribución normal y la prueba de Mann-Whitney (prueba no paramétrica) para aquellas con distribución no normal, mientras que para variables categóricas se usó la prueba chi cuadrado y se calculó su odds ratio. El valor de la significancia estadística fue de un p-valor menor a 0.05.

El análisis estadístico multivariado de los potenciales factores de riesgo fue realizado mediante regresión logística, el método específico fue el de pasos hacia atrás, en el cual las variables asociadas de menor significancia estadística son eliminadas en cada paso; además, se utilizó la prueba Omnibus y la prueba de Hosmer y Lemeshow para evaluar la potencia del modelo de regresión logística (ver sección 5.5). Se calcularon odds ratios con intervalo de confianza al 95% y significancia estadística igual a un p-valor menor a 0.05.

V. RESULTADOS

A continuación se presenta los resultados del análisis estadístico descriptivo e inferencial en relación a los factores de riesgo que contribuyen a la presencia de *S. maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI-7B del HNERM durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2009.

Se presentan los resultados divididos en áreas, siendo en primer lugar la prevalencia de la infección por *S. maltophilia*, las características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados como casos y controles, los factores de riesgo para la presencia de *S. maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI-7B del HNERM hallados por el análisis estadístico univariado y multivariado; adicionalmente, se presenta la susceptibilidad y resistencia antibiótica de los aislamientos positivos de *S. maltophilia* en cultivos de secreción bronquial.

Respecto a la mortalidad por infección por *S. maltophilia*, ninguno de las variables evaluadas tanto en el análisis estadístico univariado como en el multivariado resultaron estar asociados significativamente a la mortalidad; por tal motivo se obvia la presentación de sus resultados.

5.1 PREVALENCIA

En UCI-7B se determinó durante los años 2008 y 2009, que las bacterias asociadas a infección intrahospitalaria fueron principalmente *P. aeruginosa* con el 19.83 %, seguido por *A. baumannii* (17.78 %), *S.aureus* (9.04 %) y *S.maltophilia* (8.75 %) (ver Tabla N° 05). El aislamiento de *S. maltophilia* estuvo asociado principalmente a patologías respiratorias 28/30 (93.3 %), siendo broncopulmonia 15/30 (50 %) y neumonía asociada a ventilador 11/30 (36.7 %) las patologías de mayor frecuencia de aislamiento.

La totalidad de admisiones en UCI- 7B durante los años 2008 y 2009 fue de 266 y 257 pacientes respectivamente; en base a estos datos se calculó una prevalencia de aislamiento en secreción bronquial de *S. maltophilia* en UCI-7B durante el 2008 (15 aislamientos positivos de *S. maltophilia*) del 5.64 % mientras que en el 2009 (13 aislamientos positivos de *S. maltophilia*) fue del 5.06 %.

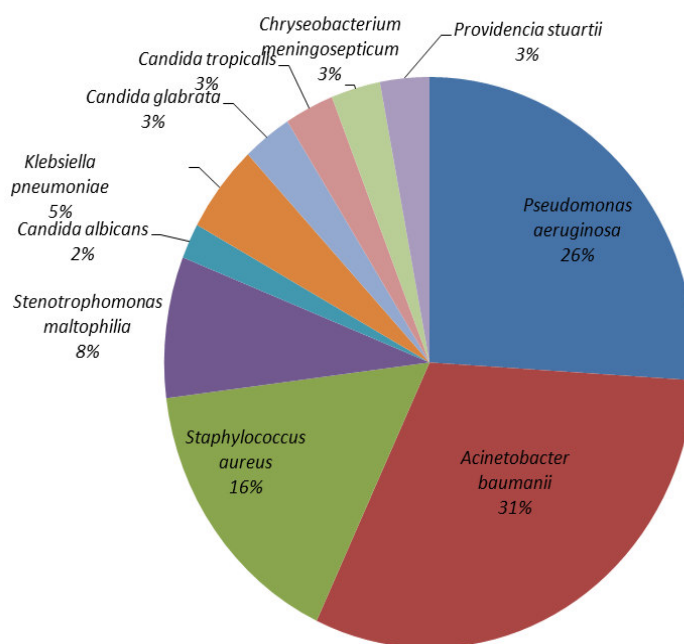
**Tabla N° 05: Infecciones intrahospitalarias
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**

BACTERIAS MÁS FRECUENTES	NAV	BP	ITU	OTRAS	TOTAL	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35	15	11	7	68	19.83
<i>Acinetobacter baumannii</i>	43	7	0	11	61	17.78
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	8	0	1	31	9.04
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	15	1	3	30	8.75
<i>Candida albicans</i>	4	4	11	7	26	7.58
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	4	7	0	18	5.25
<i>Candida glabrata</i>	4	4	0	4	12	3.50
<i>Candida tropicalis</i>	4	4	0	4	12	3.50
<i>Enterococcus faecium</i>	0	4	7	0	11	3.21
<i>Escherichia coli</i>	0	0	11	0	11	3.21
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	11	0	0	11	3.21
<i>Morganella morganii</i>	0	0	8	0	8	2.33
<i>Trichosporon spp</i>	0	4	4	0	8	2.33
<i>Candida parapsilosis</i>	0	4	0	0	4	1.17
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	4	0	0	0	4	1.17
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	4	0	0	4	1.17
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	4	0	0	4	1.17
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	4	0	4	1.17
<i>Providencia stuartii</i>	4	0	0	0	4	1.17
<i>Serratia marcescens</i>	0	4	0	0	4	1.17
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	4	0	0	4	1.17
<i>Streptococcus mitis</i>	0	4	0	0	4	1.17
TOTAL	138	104	64	37	343	100.00

BP: Broncopulmonia. ITU: Infección del tracto urinario. NAV: Neumonía asociada a ventilador artificial

Otro aspecto importante fue el referido a las neumonías intrahospitalarias siendo el porcentaje de aislamiento en UCI-7B, durante el periodo 2008 al 2009, para *S. maltophilia* del 8%; sin embargo, los gérmenes que presentaron una mayor frecuencia de aislamiento en neumonías intrahospitalarias fueron *A. baumannii* con un 31% seguido de *P. aeruginosa* con un 26% y *S. aureus* con un 16% (ver Gráfico N° 01).

Gráfico N° 01: Gérmenes más frecuentes en neumonía intrahospitalaria UCI-7B HNERM (Enero 2008 – Diciembre 2009)



5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES

5.2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES

5.2.1.1. EDAD

La variable demográfica edad en los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentó una media de 63.07 ± 13.529 años y en los pacientes sin infección por *S. maltophilia* una media de 65.41 ± 17.163 años. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambas edades ($p = 0.565$) por lo cual se concluyó que no existe asociación entre edad y la presencia de infección por *S. maltophilia* porque la media entre los casos y controles no es estadísticamente diferente a un nivel de significación alfa igual a 0.05 (ver Tabla N° 06).

Tabla N° 06: Estadísticas de los casos y controles según edad.
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)

EDAD	CASO (n= 28)	CONTROL (n= 32)
	No. (%)	No. (%)
Menores a 30 años	1 (3.6)	2 (6.3)
Entre 30 y 60 años	7 (25)	6 (18.8)
Mayores a 60 años	20 (71.4)	24 (75)
Edad [media \pm DS (años)]	63.07 \pm 13.529	65.41 \pm 17.163

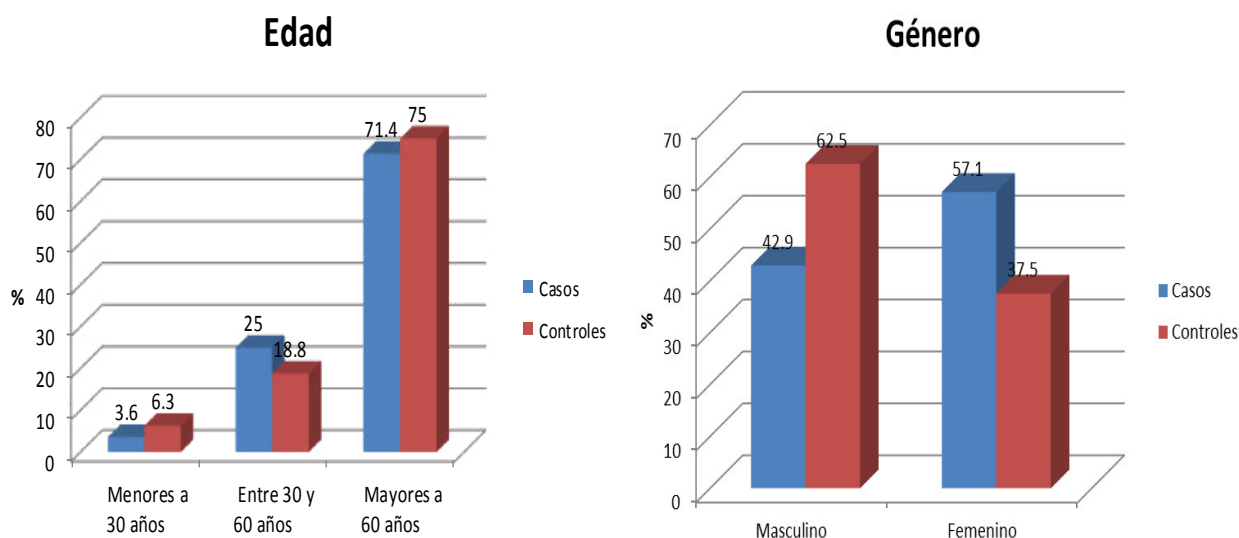
5.2.1.2. GÉNERO

En los casos el género predominante fue el género femenino con 16/28 (57.1%), mientras que en los controles la mayor frecuencia fue del género masculino con 20/32 (62.5 %). A través del análisis estadístico univariado se demostró que no existe asociación estadísticamente significativa entre género y la presencia de infección por *S. maltophilia* ya que su p-valor resultó ser de 0.128, lo cual fue mayor al nivel de significancia de 0.05 (ver Tabla N° 07).

Tabla N° 07: Estadísticas de los casos y controles según género.
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)

GÉNERO	CASO (n= 28)	CONTROL (n= 32)
	No. (%)	No. (%)
Masculino	12 (42.9)	20 (62.5)
Femenino	16 (57.1)	12 (37.5)

Gráfico N° 02: Características demográficas: edad y género
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)

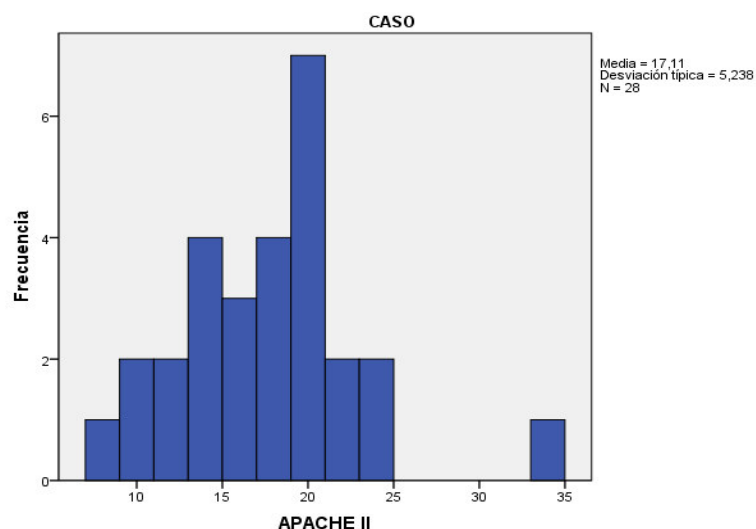


5.2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS Y CONTROLES

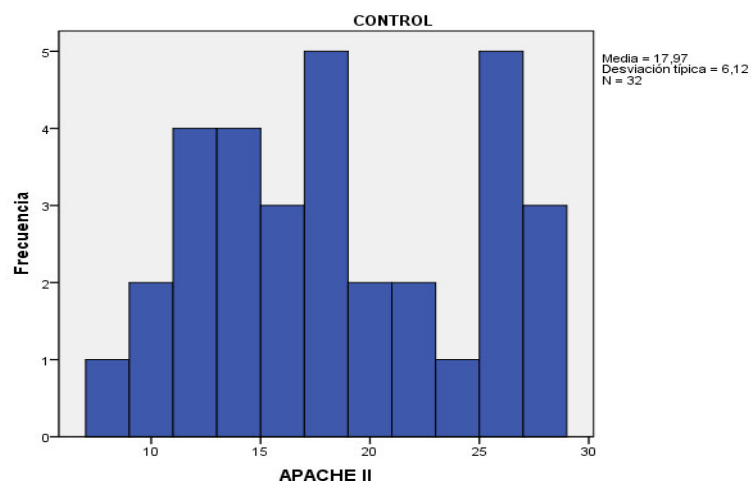
5.2.2.1 APACHE II

La gravedad al ingreso determinado por la puntuación del índice APACHE II en los casos presentó una puntuación media de 17.11 ± 5.238 con puntuación mínima y máxima de 8 y 33 respectivamente; mientras que en los controles la puntuación media fue ligeramente mayor con un valor de 17.97 ± 6.120 con puntuación mínima y máxima de 8 y 28 respectivamente. Esta diferencia en la puntuación media entre casos y controles no fue significativa con un p-valor igual a 0.563; por lo cual se afirmó que las puntuaciones media del índice APACHE II de los casos y controles no fueron estadísticamente diferentes al nivel de significación alfa de 0.05, además no existe asociación entre el índice APACHE II y la infección por *S. maltophilia*. (ver Gráfico N° 03 y 04).

Grafica N° 03: Índice APACHE II en los casos
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)



**Grafica N° 04: Índice APACHE II en los controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**



5.2.2.2 CONDICIÓN CLÍNICA

Dentro de las variables del tipo categórica, las más importante condición clínica en relación a los casos fue en 1° lugar corticoterapia con una frecuencia del 82.1 % (23/28), 2° lugar traqueostomía y en 3° lugar neutropenia con frecuencias de 78.6 % y 71.4 % respectivamente. En relación a los controles la condición clínica de mayor frecuencia fue también corticoterapia con 87.5 % (28/32), seguido por neutropenia con 14/32 (43.8 %). Otra condición clínica importante a mencionar fue sepsis la cual presentó a nivel de casos una frecuencia de 19/28 (67.9 %) mientras que en controles fue de 13/32

(40.6 %). La mortalidad bruta en los casos fue de 16/28 (57.1 %), siendo en los controles de 7/32 (21.9 %) (ver Tabla N°8).

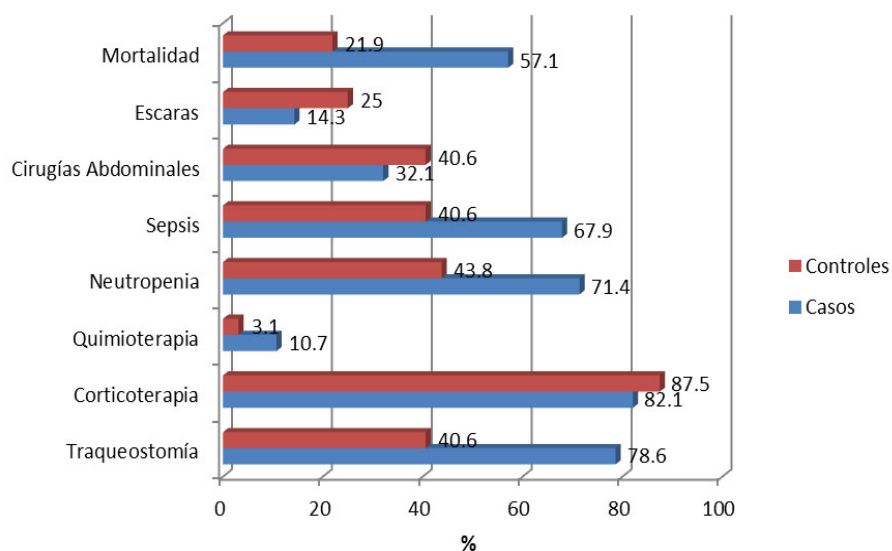
Dentro de las variables del tipo cuantitativa, el número de días en UCI promedio respecto a los casos fue de 31.82 ± 13.722 días mientras que en los controles fue de 30.44 ± 20.530 días observándose una diferencia estadísticamente no significativa ($p = 0.763$). La media de los días totales de hospitalización entre casos y controles fue respectivamente 45.50 ± 21.226 días y 49.75 ± 45.742 días; resultando su diferencia estadísticamente no significativa ($p = 0.640$). El promedio de días totales de ventilación mecánica en los casos fue de 31.61 ± 16.587 días mientras que en los controles fue de 29.44 ± 20.882 días; observándose que no presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.661$). Tanto en casos y controles la mediana del número de ingresos a UCI fue de 1 (rango de 1 a 2). (ver Tabla N°8).

**Tabla N° 08: Condición clínica de los casos y controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**

CONDICIÓN CLÍNICA	CASO (n= 28)	CONTROL (n= 32)
	No. (%)	No. (%)
Traqueostomía	22 (78.6)	13 (40.6)
Corticoterapia	23 (82.1)	28 (87.5)
Quimioterapia	3 (10.7)	1 (3.1)
Neutropenia	20 (71.4)	14 (43.8)
Sepsis	19 (67.9)	13 (40.6)
Cirugías Abdominales	9 (32.1)	13 (40.6)
Escaras	4 (14.3)	8 (25)
Mortalidad	16 (57.1)	7 (21.9)
Días en UCI [media \pm DS (días)]	31.82 ± 13.722	30.44 ± 20.530
Número de Ingresos a UCI [mediana (rango)]	1.00 (1-2)	1.00 (1-2)
Días Totales de Hospitalización [media \pm DS (días)]	45.50 ± 21.226	49.75 ± 45.742
Días Totales de Ventilación Mecánica [media \pm DS (días)]	31.61 ± 16.587	29.44 ± 20.882

**Grafica N° 05: Condición clínica de los casos y controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**

Condiciones Clínicas



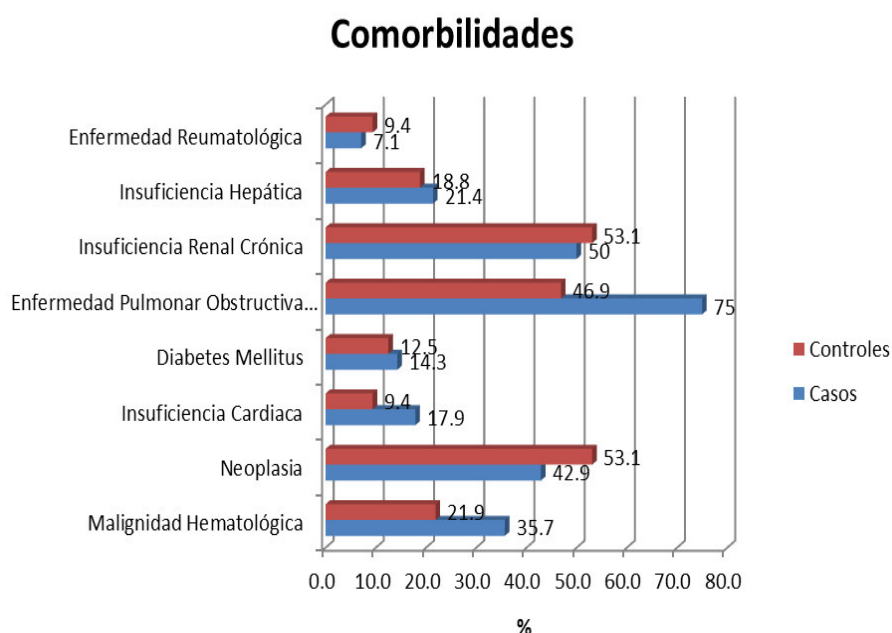
5.2.2.3 COMORBILIDAD

La más importante comorbilidad en los casos en 1° lugar fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con 75 % (21/28), estando en 2° y 3° lugar la insuficiencia renal crónica y neoplasia con 50% y 42.9% respectivamente; sin embargo, otras comorbilidades a resaltar fueron, malignidad hematológica e insuficiencia hepática con incidencias de 35.7% y 21.4% respectivamente; mientras que en los controles las enfermedades subyacentes de mayor frecuencia resultaron ser neoplasia e insuficiencia renal crónica ambas con 17/32 (53.1%); seguido por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y malignidad hematológica siendo su frecuencia del 46.9% y 21.9% respectivamente (ver Tabla N°09).

Tabla N° 09: Comorbilidad de los casos y controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)

COMORBILIDADES	CASO (n= 28)	CONTROL (n= 32)
	No. (%)	No. (%)
Malignidad Hematológica	10 (35.7)	7 (21.9)
Neoplasia	12 (42.9)	17 (53.1)
Insuficiencia Cardíaca	5 (17.9)	3 (9.4)
Diabetes Mellitus	4 (14.3)	4 (12.5)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	21 (75)	15 (46.9)
Insuficiencia Renal Crónica	14 (50)	17 (53.1)
Insuficiencia Hepática	6 (21.4)	6 (18.8)
Enfermedad Reumatológica	2 (7.1)	3 (9.4)

Grafica N° 06: Comorbilidad de los casos y controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)



5.2.2.4 TERAPIA ANTIBIÓTICA

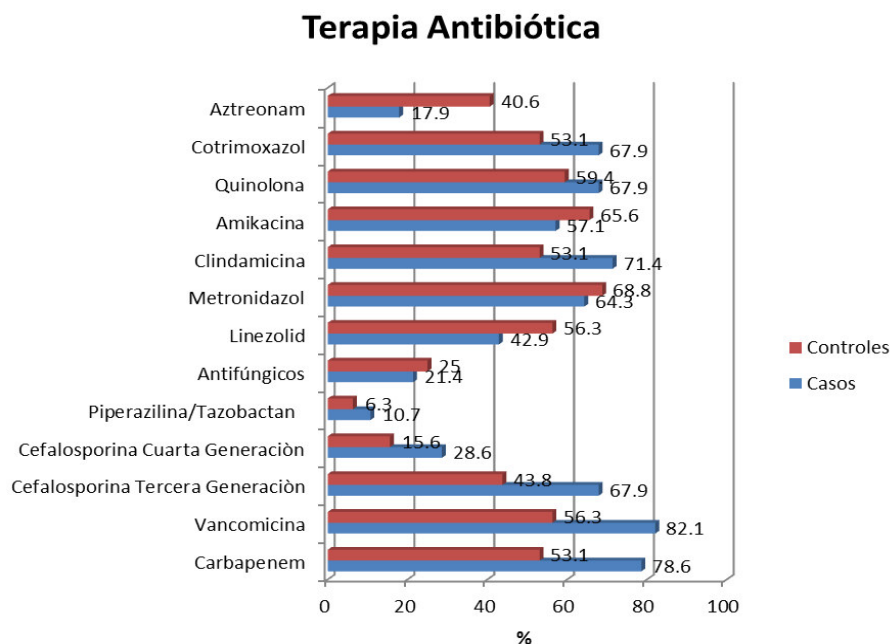
Los antibióticos administrados con mayor frecuencia en los casos fueron en 1° lugar vancomicina con 82.1 % (23/28) , 2° lugar carbapenems con 78.6 % (22/28) y en 3° lugar clindamicina con 71.4 % (20/28). Además con una frecuencia de 67.9 % (19/28) se administraron cefalosporinas de tercera generación, quinolona y cotrimoxazol; también entre los de mayor frecuencia estuvieron metronidazol con 64.3 % (18/28) y amikacina con 57.1 % (16/28).

En los controles el antibiótico de mayor uso fue metronidazol con 68.8 % (22/32) seguido por amikacina y quinolona con 65.6 % (21/32) y 59.4 % (19/32) respectivamente (ver Tabla N°10).

Tabla N° 10: Terapia antibiótica de los casos y controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)

TERAPIA ANTIBIÓTICA	CASO (n= 28)	CONTROL (n= 32)
	No. (%)	No. (%)
Carbapenem	22 (78.6)	17 (53.1)
Vancomicina	23 (82.1)	18 (56.3)
Cefalosporina Tercera Generaciòn	19 (67.9)	14 (43.8)
Cefalosporina Cuarta Generaciòn	8 (28.6)	5 (15.6)
Piperazilina/Tazobactan	3 (10.7)	2 (6.3)
Antifúngicos	6 (21.4)	8 (25)
Linezolid	12 (42.9)	18 (56.3)
Metronidazol	18 (64.3)	22 (68.8)
Clindamicina	20 (71.4)	17 (53.1)
Amikacina	16 (57.1)	21 (65.6)
Quinolona	19 (67.9)	19 (59.4)
trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol)	19 (67.9)	17 (53.1)
Aztreonam	5 (17.9)	13 (40.6)

Grafica N° 07: Terapia antibiótica de los casos y controles
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)



5.3 FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVOS PARA INFECCIÓN POR *S. maltophilia* A TRAVÉS DE ANÁLISIS UNIVARIADO

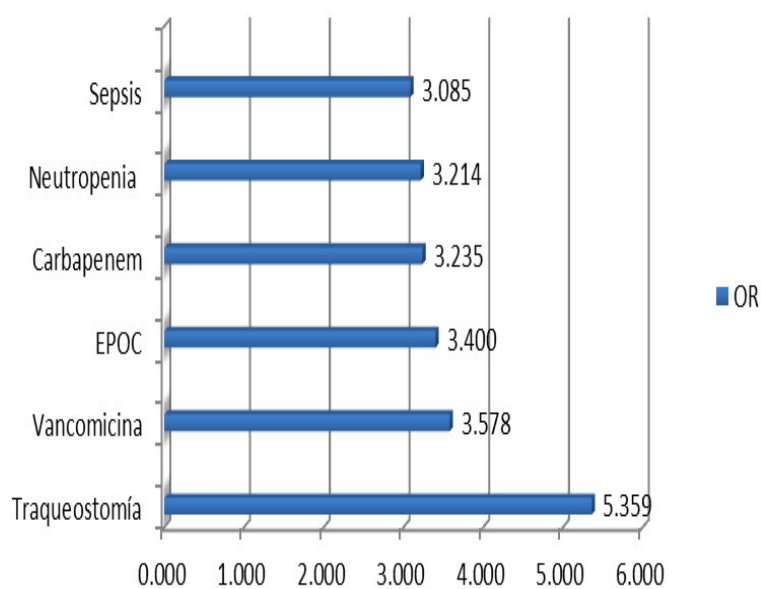
Los resultados obtenidos mediante el análisis estadístico univariado de odd ratios de cada uno de los posibles factores de riesgo para infección por *S. maltophilia* en secreción bronquial de pacientes de UCI-7B del HNERM durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2009 mostraron que traqueostomía fue el principal factor de riesgo con un odds ratio (OR) de 5.359 (IC 95% 1.70⁴-16.851 p = 0.003). De la categoría condiciones clínicas resultaron ser también factores de riesgo significativo neutropenia y sepsis con OR de 3.578 (IC 95% 1.095-9.437 p = 0.031) y 3.085 (IC 95% 1.067-8.919 p = 0.035) respectivamente. Otro factor de riesgo, perteneciente a la categoría de terapia antibiótica, resultó ser el uso de vancomicina con un OR de 3.578 (IC 95% 1.085-11.795 p = 0.031), además en la misma categoría el uso del antibiótico carbapenems también resulto estar asociado significativamente a mayor riesgo con un OR de 3.235 (IC 95% 1.036-10.104 p = 0.039). En la categoría comorbilidad resultó un factor de mayor predisposición al riesgo la enfermedad pulmonar crónica (EPOC) presentando un OR de 3.400 (IC 95% 1.130-10.232 p = 0.027).

En la tabla N° 11 se exponen solo las variables cuyos resultados fueron estadísticamente significativos como factores de riesgo para infección de *S. maltophilia* tanto en su asociación (chi cuadrado con p <0.05) como en el riesgo (OR).

Tabla N° 11. Factores de riesgo significativos para infección por *S. maltophilia* UCI-7B HNERM (Enero 2008 – Diciembre 2009)

FACTORES DE RIESGO (Significativos)	OR	I.C 95 %	P
Traqueostomía	5.359	1.704 - 16.851	0.003
Vancomicina	3.578	1.085 - 11.795	0.031
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	3.400	1.130 - 10.232	0.027
Carbapenems	3.235	1.036 - 10.104	0.039
Neutropenia	3.214	1.095 - 9.437	0.031
Sepsis	3.085	1.067 - 8.919	0.035

**Grafica N° 08: OR de los factores de riesgos significativos para infección por *S. maltophilia*
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**



5.4 FACTORES DE RIESGO NO SIGNIFICATIVOS PARA INFECCIÓN POR *S. maltophilia* A TRAVÉS DE ANÁLISIS UNIVARIADO

Las otras variables analizadas por el método univariado en la presente investigación, resultaron ser estadísticamente no significativas (ver tabla n° 12). Posteriormente se realizó un análisis multivariado de regresión logística cuyos resultados se exponen más adelante.

Tabla N° 12: Factores de riesgo no significativos para infección por *S. maltophilia* determinado mediante análisis univariado
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)

FACTORES DE RIESGO (NO SIGNIFICATIVOS)	OR	I.C 95 %	P
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
Género	0.450	0.160 - 1.268	0.128
Edad (en forma categórica)	N.A	N.A	0.775
COMORBILIDADES			
Malignidad Hematológica	1.984	0.634 - 6.205	0.235
Neoplasia	0.662	0.238 - 1.837	0.427
Insuficiencia Cardíaca	2.101	0.454 - 9.728	0.335
Diabetes Mellitus	1.167	0.263 - 5.173	0.839
Insuficiencia Renal Crónica	0.882	0.320 - 2.435	0.809
Insuficiencia Hepática	1.182	0.333 - 4.192	0.796
Enfermedad Reumatólogica	0.744	0.115 - 4.805	0.755

FACTORES DE RIESGO (NO SIGNIFICATIVOS)	OR	I.C 95 %	P
CONDICIONES CLÍNICAS			
Corticoterapia	0.657	0.158 - 2.734	0.562
Quimioterapia	3.720	0.364 -37.993	0.24
Cirugías Abdominales	0.692	0.240 - 2.001	0.496
Escaras	0.500	0.133 - 1.885	0.301
TERAPIA ANTIBIÓTICA			
Cefalosporina Tercera Generación	2.714	0.943- 7.809	0.061
Cefalosporina Cuarta Generación	2.160	0.614 - 7.600	0.225
Piperazilina/Tazobactan	1.800	0.278 - 11.635	0.533
Antifúngicos	0.818	0.245 – 2734	0.744
Linezolid	0.583	0.210 - 1.624	0.301
Metronidazol	0.818	0.279 - 2.398	0.714
Clindamicina	2.206	0.753 - 6.459	0.146
Amikacina	0.698	0.246 - 1.986	0.5
Quinolona	1.444	0.500- 4.175	0.496
Cotrimoxazol	1.863	0.649- 5.345	0.245
Aztreonam	0.318	0.096- 1.052	0.055

5.5 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR *S. maltophilia* A TRAVÉS DE ANÁLISIS MULTIVARIADO (REGRESIÓN LOGÍSTICA)

Al evaluar los factores de riesgo para la infección por *S. maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI II (7B) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins mediante el análisis de regresión logística multivariado se encontró que vancomicina, traqueostomía, género y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se constituyeron, independientemente de las otras variables, en los principales factores de riesgo lo cual concuerda con el análisis univariado. Entre los antibióticos identificados como factores de riesgo para infección por *S. maltophilia* se encontró vancomicina y traqueostomía siendo además los factores que presentaron mayor fuerza de asociación (con odd ratios de 7.050 y 6.531 respectivamente) y entre las comorbilidades la que resultó significativa en nuestro análisis multivariado fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) siendo la de menor fuerza de asociación (odd ratio de 4.784). Un resultado a resaltar fue el factor demográfico género, el cual no resultó significativo en nuestro análisis univariado pero si en nuestro análisis multivariado; interpretándose, de acuerdo a la codificación de la variable de nuestra base de datos, que el género femenino presentó 5.455 veces mayor riesgo de infección por *S. maltophilia* que el género masculino (ver tabla N° 13).

En función a los resultados obtenidos se procedió a plantear un modelo de regresión logística con el objetivo de encontrar un modelo predictivo. Las variables fueron testeadas por colinealidad antes de ingresar al modelo y un p valor de menor o igual a 0.25 obtenido en el análisis univariado fue elegido como criterio para el ingreso al análisis multivariado.

**Tabla N° 13: Factores de riesgo para infección por *S. maltophilia* determinado mediante análisis de regresión logística multivariado
UCI-7B HNERM (Enero 2008 – Diciembre 2009)**

FACTORES DE RIESGO (A. MULTIVARIADO)	B	P	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
GÉNERO	1,697	,020	5,455	1,299	22,908
Traqueostomía	1,877	,008	6,531	1,631	26,144
Vancomicina	1,953	,009	7,050	1,640	30,305
EPOC	1,565	,030	4,784	1,167	19,610
Constante	-4,309	,000	,013		

El método usado para la regresión logística fue “por pasos hacia atrás” (Wald) obteniendo un modelo final en el paso número 9 y siendo los coeficientes de nuestro modelo lo observado en la tabla N° 14. Con los datos obtenidos nuestro modelo fue el siguiente:

$$P(\text{Casos y Controles} = \text{Presencia de Infección}) = \frac{1}{1 + e^{(4.309 - 1.953 \times \text{VAN} - 1.877 \times \text{TRA} - 1.697 \times \text{SEX} - 1.565 \times \text{EPO})}}$$

Para evaluar la bondad de ajuste de nuestro modelo de regresión logística multivariada se usó el estadístico chi cuadrado de Hosmer-Lemeshow cuyas hipótesis son:

H₀: No hay diferencias entre los valores observados y los esperado (estimados por el modelo)

H₁: Hay diferencias entre los valores observados y los predichos.

Nuestro p valor obtenido (en el paso 9 donde se obtuvo nuestro modelo final) fue de 0.592 el cual fue > 0.05 por lo que no se rechazó la hipótesis nula concluyendo que nuestro modelo fue adecuado y tiene un buen ajuste a nuestros datos.

**Tabla N° 14. Bondad de ajuste del modelo de regresión logística multivariado determinado mediante la Prueba de Hosmer y Lemeshow
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**

PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW			
Paso	Chi cuadrado	Gl	Sig.
1	7.277	8	.507
2	7.306	8	.504
3	5.992	8	.648
4	7.191	8	.516
5	12.176	8	.144
6	7.206	7	.408
7	13.746	8	.089
8	2.950	7	.890
9	6.497	8	.592

En la Tabla N° 15 podemos observar que el poder de predicción de nuestro modelo, obtenido al comparar los valores predichos con los observados, fue del 76.7 %; esto nos indica que nuestro modelo fue aceptable por presentar valores de sensibilidad y especificidad superior al 75 %. Además nuestro modelo clasificó correctamente el 67.9 % de los casos y el 84.4 % de los controles.

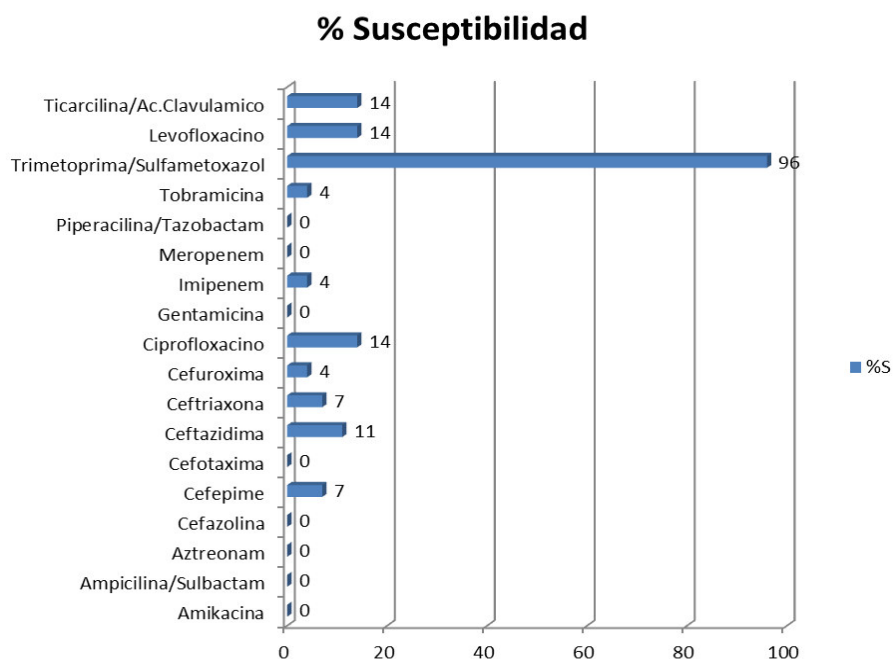
**Tabla N° 15: Clasificación del modelo de regresión logística multivariado
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**

TABLA DE CLASIFICACIÓN					
MODELO FINAL (OBTENIDO EN EL PASO 9)	OBSERVADO		PRONOSTICADO		
			Casos y Controles en R. Logística		Porcentaje correcto
			Control	Caso	
	Regresión Logística Multivariada	Control	27	5	84.4
		Caso	9	19	67.9
	Porcentaje global				76.7

5.6 SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

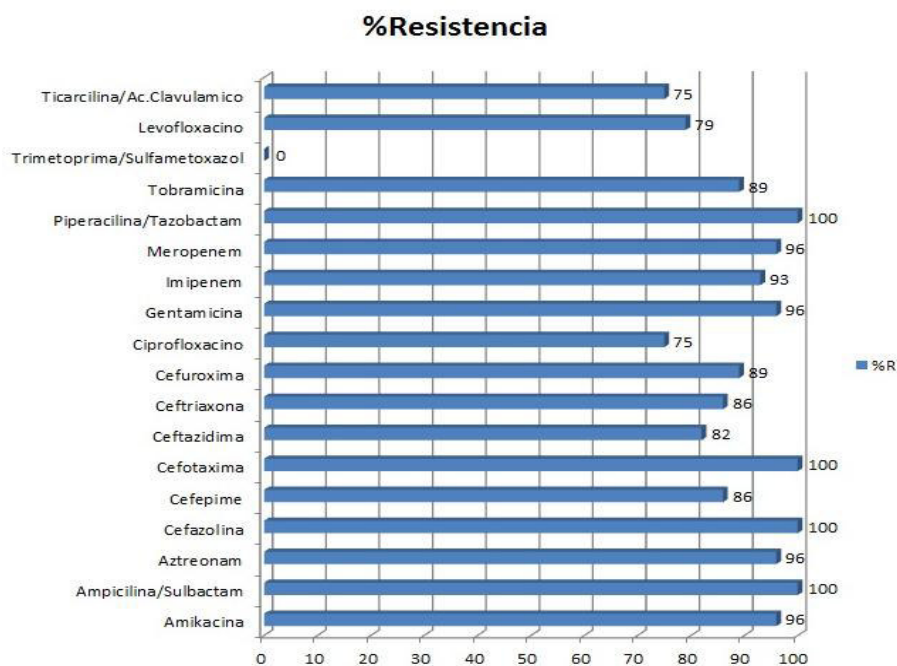
Los aislados de *S. maltophilia* demostraron tener una alta susceptibilidad del 96 % a trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) seguido por 14 % de susceptibilidad a las fluoroquinolonas ciprofloxacino y levofloxacino además de la carboxipenicilina ticarcilina/ac. clavulánico. Presentó una susceptibilidad del 11% frente a la cefalosporina de tercera generación ceftazidima y un 7 % a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación ceftriaxona y cefepima; entre los principales antibióticos de mayor susceptibilidad. (ver Gráfico N°09)

**Grafica N° 09: Susceptibilidad antibiótica de *S. maltophilia*
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**



La resistencia de los aislados a ampicilina/sulbactam, cefazolina, cefotaxima, piperacilina/tazobactam fue del 100 %; la resistencia a amikacina, aztreonam, gentamicina y meropenem fue del 96 % mientras que la resistencia a imipenem fue del 93 %; entre los principales antibióticos de mayor resistencia. (ver Gráfico N°10)

**Grafica N° 10: Resistencia microbiana de *S. maltophilia*
UCI-7B HNERM
(Enero 2008 – Diciembre 2009)**



VI. DISCUSIÓN

De acuerdo a varios estudios la unidad de cuidados intensivos es el área donde *S. maltophilia* es aislado más frecuentemente^{4, 5, 14, 15, 34}. En el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ reportó que el 45 % de los pacientes que estaban infectados o colonizados con *S. maltophilia* estuvieron o habían estado en el área de UCI; esta alta incidencia de aislamiento *S. maltophilia* probablemente refleja el alto consumo de antibióticos en UCI. Cabe resaltar que la prevalencia de aislamiento *S. maltophilia* en secreción bronquial en UCI-7B, fue en el 2008 del 5.64 % mientras que en el 2009 fue del 5.09 %; sin embargo no se encontró en la literatura datos sobre prevalencia similares. Varios estudios reportan incidencias de aislamiento de *S. maltophilia* como el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ que reportó una incidencia de 3.4 a 12.1 por 10,000 admisiones mientras que en el estudio de Apisarnthanarak y Col.¹³ realizado en pacientes oncológicos reportó una incidencia de bacteremia por *S. maltophilia* en la unidad de trasplante de 94 por 10,000 admisiones. En el estudio en pacientes quemados de Tsai y Col.² se reportó una incidencia promedio anual de bacteremia por *S. maltophilia* de 2.3 episodios por 1000 admisiones.

En relación con la edad, los casos presentaron una media de 63.07 ± 13.529 años y en los controles una media de 65.41 ± 17.163 años, lo cual es similar a diversos estudios anteriores como el estudio de Del Toro¹⁴ que encontró que la edad de los pacientes con infección por *S. maltophilia* tuvo una mediana de 65 (17-93) años. En el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ la edad de los 68 pacientes con infección por *S. maltophilia* presentó una mediana de 70.5 años. En el estudio prospectivo de Schaumann y Col.¹⁹ la edad de los 76 pacientes con infección por *S. maltophilia* presentó una media de 60 ± 20 años. En el presente estudio en UCI-7B no hubo diferencia estadísticamente significativa entre las edades de los casos y controles ($p = 0.565$).

En cuanto al género de los pacientes de la UCI-7B, respecto a los casos el género femenino fue el de mayor frecuencia con 16/28 (57.1%), lo cual contrasta con distintos estudios anteriores como el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ donde el 64.7 % de los pacientes con infección por *S. maltophilia* fueron del género masculino. En el presente estudio no existió asociación estadísticamente significativa entre género y la presencia de infección por *S. maltophilia* ($p = 0.128$) según el análisis univariado, mientras que en el análisis multivariado, la variable género resultó un factor de riesgo significativo con OR 5.455 (1,299 - 22,908; $p = 0.02$), lo cual se interpreta de acuerdo a la codificación de la variable que el género femenino tiene 5.455 veces mayor riesgo de infección por *S. maltophilia* que el género masculino.

El índice APACHE II no se asoció significativamente como factor de riesgo para infección ni mortalidad por *S. maltophilia*; el índice APACHE II a nivel de los casos presentó una media de 17.11 ± 5.238 (8-33); mientras que en los controles la media fue de 17.97 ± 6.120 (8-28). Esta diferencia en la puntuación media entre casos y controles no fue significativa ($p = 0.563$).

El resultado encontrado difiere a lo reportado por Senol y Col.⁵ donde el índice APACHE II fue significativamente mayor en los casos (mediana 16.4 vs 9.9; $p = 0.005$); además en el estudio de Del Toro y Col.¹⁴ se reportó que la mediana del índice APACHE II fue de 13 (0-31), considerándose en su análisis multivariante como el único factor de riesgo asociado independientemente a mortalidad bruta (44 %, presentando todos neumonía) con un odd ratio 1.5 (IC al 95 %: 1.2-2.0).

En el estudio de Maningo y Col.⁸⁸ así como en el de Gopalakrishnan y Col.⁸⁹ encontraron que el incremento en la severidad de la injuria pulmonar fue un factor de riesgo significativo para infección por *S. maltophilia*; lo cual esta en concordancia al hecho de que el incremento en la severidad de la enfermedad es también otro factor de riesgo encontrado en poblaciones de pacientes de UCI.

La condición clínica más frecuente respecto a los casos fue corticoterapia con una frecuencia de 23/28 (82.1 %); seguido por traqueostomía y neutropenia con frecuencias de 78.6 % y 71.4 % respectivamente. En el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ la administración de glucocorticoides también fue una de las principales características de los pacientes con infección por *S. maltophilia* siendo su frecuencia de 31/68 (45.59 %). De acuerdo al estudio de Lai y Col.⁶ en pacientes con bacteremia por *S. maltophilia*, se reportó que el 51 % recibió terapia inmunosupresora.

Respecto a la neutropenia, el 71.4 % (20/28) de los pacientes de la UCI-7B con infección por *S. maltophilia* presentaron esta condición; además resultó un factor de riesgo significativo con un OR 3.214 ($p = 0.031$). En el estudio de Muder y Col.⁴⁴ no menos del 30 % de los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron neutropenia como condición subyacente. Según Senol y Col.⁵ un sistema inmune comprometido es un prerrequisito para infección significativa por *S. maltophilia* por lo que no es sorprendente que condiciones clínicas como neutropenia se asocien como un factor de riesgo. Otros estudios han encontrado una fuerte asociación entre neutropenia y mortalidad^{8, 13}; sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa en el presente estudio como un factor de riesgo de mortalidad para infección por *S. maltophilia*.

La traqueostomía se consideró en el presente estudio como un factor de riesgo significativo con OR 5.359 ($p = 0.003$) tanto en nuestro análisis univariado (siendo el mas importante factor de riesgo) como multivariado con OR 6.531 ($p = 0.008$); además los pacientes de UCI-7B que necesitaron traqueostomía fue significativamente mayor ($p=0.003$) a nivel de los casos siendo su frecuencia de 22/28 (78.6 %). En el estudio de Hannes y Col.²⁰ se presume que la necesidad de traqueostomía como un factor de riesgo puede deberse a que los pacientes de UCI presentaron una mayor severidad de la enfermedad pulmonar subyacente; además el número de pacientes con episodio simple de neumonía por *S. maltophilia* que requirió traqueostomía fue el 88.9 % siendo significativamente diferentes ($p=0.01$) la frecuencia entre casos y controles. Según lo encontrado por Villarino y Col.³⁴ la presencia de traqueostomía fue uno de los factores de riesgo independientes para infección por *S. maltophilia* en pacientes críticos.

La sepsis se reportó en el 67.9 % (19/28) de los casos, constituyéndose en un factor de riesgo significativo para infección por *S. maltophilia* con OR 3.085 ($p = 0.035$). Asimismo, en el estudio de Lai y Col.⁶ el 40/84 (48 %) de los pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* presentó shock séptico; además fue correlacionada significativamente como factor de riesgo de mortalidad con OR 4.85 ($p=0.013$), por lo tanto la condición de sepsis debe considerarse como un factor predictivo de mal pronóstico.

La tasa de mortalidad bruta a nivel de los casos fue de 57.1 % (16/28), este resultado fue alto según estudios anteriores^{4, 6, 14, 20, 34}, donde sus tasas de mortalidad bruta van del 22 a 69 %. Otros resultados similares fueron reportados como el estudio de Senol y Col.⁵ donde la tasa de mortalidad bruta de pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* fue del 30 %. Según Hannes y Col.²⁰ una alta mortalidad fue asociada con una terapia empírica inadecuada en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, la determinación exacta de la causa de muerte en pacientes con infección por *S. maltophilia*, es complicado, principalmente porque la mayoría de pacientes de UCI suelen presentar enfermedades subyacentes serias.

En búsqueda de factores de riesgo de mortalidad para infección por *S. maltophilia*, realizamos los análisis respectivos pero no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, en estudios anteriores como el de Murder y Col.⁴⁴ se reportó que las comorbilidades más fuertemente asociadas con mortalidad aguda fueron neutropenia, malignancia hematológica, trasplantes y terapia inmunosupresora, siendo su tasa de mortalidad cruda del 38 %.

De acuerdo a Senol y Col.⁵ la infección por *S. maltophilia* fue asociada con un incremento en la mortalidad entre pacientes de aislamientos respiratorios; además la mortalidad fue significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron terapia apropiada. La hospitalización en UCI fue asociado significativamente con incremento en la mortalidad bruta en pacientes con infección por *S. maltophilia* tanto en el análisis univariado como el multivariado de acuerdo a lo reportado por Samonis y col.⁸⁷. El pronóstico de infecciones asociadas a *S. maltophilia*, en términos de mortalidad, puede ser favorable; con excepción para los pacientes de UCI ⁸⁷.

En cuanto a los días de hospitalización el estudio de Lai y Col.⁶ en pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* reportó una mediana de 31.5 días (rango de 1-202 días) .Según Del Toro y Col.¹⁵ la hospitalización fue significativamente mayor en los casos, siendo su media de 24.5 ± 24 días. En el estudio prospectivo de Schaumann y Col.¹⁹ la media de la duración de la hospitalización de los 76 pacientes con infección por *S. maltophilia* fue de 35 ± 45 días (mediana de 24 días). En el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ la mediana de la duración de la hospitalización en pacientes con infección por *S. maltophilia* fue de 17 días (rango de 9 - 46 días); lo cual contrasta con lo hallado en el presente estudio en la UCI-7B, donde a nivel de los casos la duración de la hospitalización total presentó una media de 45.5 ± 21.23 días mientras que la hospitalización en UCI una media de 31.82 ± 13.72 días.

Respecto a los días totales de ventilación mecánica, en el presente estudio en UCI-7B se reportó una media de 31.61 ± 16.59 días en los casos, además no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles; lo cual contrasta con lo reportado por el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ donde la duración de la ventilación mecánica fue significativamente mayor en los casos y presento una media de 4.9 ± 11 días.

Stenotrophomonas maltophilia se comporta como un patógeno nosocomial oportunista porque en la mayoría de los casos afecta a pacientes debilitados con una o varias enfermedades subyacentes^{14, 15}.Según el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ casi el 80 % de los pacientes tuvieron una enfermedad subyacente, la cual fue considerada rápidamente fatal en el 65 %.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en diversos estudios anteriores ^{4, 5, 3, 14, 15, 19} se describe como la más frecuente comorbilidad en pacientes infectados o colonizados por *S. maltophilia* ; en el presente estudio la comorbilidad más frecuente fue EPOC con una frecuencia del 75 % en los casos; además se constituyó un factor de riesgo significativo tanto en nuestro análisis univariado (OR = 3.400, p = 0.027) como en el multivariado (OR = 4.784, p = 0.030). En el estudio de Samonis y

Col.⁸⁷ enfermedad pulmonar fue la segunda comorbilidad en mayor frecuencia con 21/68 (30.9 %); siendo enfermedad cardíaca y malignancia las de mayor frecuencia, ambas con 26/68 (38.2 %). Según Del Toro y Col.¹⁵ reportó que el 24.8 % de los pacientes infectados por *S. maltophilia* presentaron enfermedad pulmonar crónica.

Las enfermedades neoplásicas y la malignidad hematológica han sido descritas frecuentemente en pacientes infectados por *S. maltophilia*^{13, 15, 20}. En el presente estudio se reportó en los casos una frecuencia de pacientes con neoplasias del 42.9 % y malignidad hematológica del 35,7 %. En la revisión de la literatura no menos del 30 %, y usualmente más de la mitad, de los pacientes con infección por *S. maltophilia* tuvieron malignidad hematológica subyacente, particularmente malignidad hematológica combinada con neutropenia^{13, 20}; sin embargo en el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ se reportó que solamente el 20 % de los pacientes presentaron una malignancia subyacente. De los 84 pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* descritos en el estudio de Lai y Col.⁶ reportó que el 65 % presentó como enfermedad subyacente malignancia, siendo el 34 % malignancia hematológica y el 31 % tumor sólido.

La insuficiencia renal crónica se reportó como otra frecuente comorbilidad en pacientes con *S. maltophilia* según diversos estudios previos^{14, 15}; en el presente estudio el 50 % de los casos presentaron esta comorbilidad, lo cual contrasta con lo encontrado por Del Toro¹⁵ en el cual sólo el 10.9 % de los pacientes con *S. maltophilia* presentaron insuficiencia renal crónica requiriendo hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal; además fue significativamente más frecuente en los casos ($p=0.01$), y solamente el 5 % de pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* en el estudio multicéntrico de Muder y Col.⁴⁴ estuvieron en hemodiálisis. Según lo reportado por Samonis y Col.⁸⁷ sólo el 13.2 % de los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron como comorbilidad enfermedad renal. La adquisición de *S. maltophilia* en pacientes con insuficiencia renal crónica podría estar relacionada a otros factores predisponentes: contaminación de los sistemas de hemodiálisis, otras enfermedades subyacentes (malnutrición, inmunodepresión), cateterización venosa central, accesos vasculares y el uso de antibióticos de amplio espectro¹⁴.

Diabetes mellitus fue considerada como una potencial enfermedad predisponente en algunos estudios^{14, 15}. En el presente estudio se reportó que 4/ 28 (14.3 %) de los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron como comorbilidad diabetes; sin embargo, la frecuencia de diabetes no fue significativamente diferente entre casos y controles. Este dato fue similar a lo hallado por Del Toro y Col.¹⁵ donde el 19 % de los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron diabetes. En el

estudio de Lai y Col.⁶ 17/84 (20 %) de los pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* presentaron diabetes mellitus como comorbilidad.

En el presente estudio la terapia antibiótica administrada a los pacientes que presentaron infección por *S. maltophilia* fueron principalmente vancomicina (82.1 %), carbapenems (78.6 %), clindamicina (71.4 %) así como cefalosporinas de tercera generación, quinolona y cotrimoxazol (todas con 67.9 %); además de metronidazol (64.3 %) y amikacina (57.1 %) entre los de mayor frecuencia. En contraste, el estudio de Del Toro y Col.¹⁴ reportó como los antibióticos más frecuentemente administrados a cefalosporinas (59 %), carbapenems (36 %) y glucopéptidos (23 %). También en estudios anteriores^{7, 15, 44, 87} se describen los resultados de la administración de una terapia combinada para el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*; sin embargo en el presente estudio en la UCI-7B no se evaluó ningún tipo de terapia combinada.

En general pocos pacientes son tratados con antibióticos apropiadamente, porque es difícil administrar empíricamente antibióticos apropiados antes de que *S. maltophilia* sea identificada y los resultados de susceptibilidad antimicrobiana estén disponibles. La terapia empírica resultó inapropiada en todos los casos siendo vancomicina el antibiótico con mayor frecuencia de administración (82.1 %) seguido de carbapenems (78.6 %) y clindamicina (71.4 %) mientras que en los controles los fármacos antimicrobianos mas usados fueron metronidazol (68.8 %), amikacina (65.6 %) y fluoroquinolonas (59.4 %). En el estudio de Lai y Col.⁷ realizado en pacientes con bacteremia por *S. maltophilia*, la terapia empírica consistió principalmente en aminoglucósidos (73 %), glucopéptidos (47 %), y carbapenems (42 %); lo cual no difiere en gran manera a lo encontrado en UCI-7B, además cabe resaltar que raramente se incluyo en la terapia empírica algún antibiótico que fuera activo contra *S. maltophilia*.

En referencia a la terapia antibiótica con carbapenems, en el presente estudio se reportó que al 78.6 % de los pacientes con infección por *S. maltophilia* se administró carbapenems siendo 1.5 veces más frecuente respecto a los controles; además resultó un factor de riesgo significativo en nuestro análisis univariado (OR= 3.235, p = 0.039). El uso de carbapenems junto con muchos otros antibióticos de amplio espectro se ha incrementado como consecuencia de la emergencia de bacilos Gram negativos multidrogo resistentes siendo uno de ellos *S. maltophilia*. Lai y Col.⁶ encontraron que una terapia previa con imipenem fue 10 veces más frecuente en casos que en controles. En otros estudios anteriores^{4, 5, 14, 15} al menos entre un 25 - 40 % y algunas veces más de la mitad de los casos han sido reportados de haber recibido imipenem antes de la infección; sin embargo, investigadores como Senol y Col.⁵ y VanCouwenberghe y Col.⁴⁹ en sus estudios retrospectivos de casos y controles no

encontraron preponderancia de infección en pacientes que recibieron imipenem; mientras que otros agentes distintos a los carbapenems fueron identificados como importantes factores de riesgo. Esto apoya la idea que la exposición a antibióticos de amplio espectro podría ser más importante que la exposición a un agente en específico.

Diversos factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* han sido sugeridos por distintos estudios anteriores^{4,6,3,14,19,20}; entre ellos están terapia antimicrobiana, catéter venoso central, neutropenia, quimioterapia, terapia de corticoides, hospitalización prolongada, admisión a una unidad de UCI o neonatología, ventilación mecánica, traqueostomía, malignancia, diabetes e insuficiencia renal entre otras; sin embargo, entre todos estos factores se considera de mayor importancia a la terapia antibiótica específicamente aquella seleccionada para organismos multirresistentes, tales como carbapenems o bectalactámicos de amplio espectro.

En esta investigación, a través del análisis univariado, se reportó como factores de riesgo significativos a los agentes antimicrobianos como vancomicina (OR= 3.578, $p= 0.031$) y carbapenems (OR= 3.235, $p= 0.039$). Según lo encontrado por Del Toro y Col.¹⁵ el factor de riesgo más importante para la adquisición de *S. maltophilia* fue el uso de antibióticos de amplio espectro como son los carbapenems, quinolonas y cefalosporinas. Sin embargo, en el estudio de Senol y Col.⁵ se reportó como factores que potencialmente predisponen a infección por *S. maltophilia* a la terapia previa con aminoglucósidos y la presencia de catéter venoso central.

Otros factores de riesgo significativos de adquisición de *S. maltophilia* mediante análisis univariado en UCI-7B fueron comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR= 3.400, $p = 0.027$) y condiciones clínicas como sepsis (OR= 3.085, $p = 0.035$), neutropenia (OR= 3.214, $p = 0.031$) y traqueostomía (OR= 5.359, $p = 0.003$). Según el estudio Villarino y Col.³⁴ encontró que la presencia de traqueostomía, la duración del soporte de ventilación mecánica, el número de agentes antimicrobianos usados, y el uso de transporte aéreo al hospital fueron factores de riesgo independientes para infección por *S. maltophilia* en pacientes de la UCI. En el estudio en pacientes oncológicos de Apisarnthanarak y Col.³³ fueron factores de riesgo significativos de bacteremia por *S. maltophilia* la mucositis severa, la diarrea y el uso de metronidazol; lo cual contrasta con el presente estudio realizado en pacientes de UCI-7B, ya que ninguno de estos factores en el presente estudio se asociaron significativamente a un mayor riesgo. Según Denton y Col.²⁵ los principales factores de riesgo de infecciones por *S. maltophilia* fueron el uso previo de antibióticos, la existencia de patología pulmonar crónica (en particular bronquiectasias y fibrosis quísticas) y la ventilación mecánica

prolongada. En el estudio de Elting y Col.⁴⁷ se encontró que los factores asociados independientemente al incremento del riesgo de infección por *S. maltophilia* en pacientes con cáncer fueron la terapia previa con imipenem y la presencia de catéter venoso central; mientras que la terapia con trimetropim/sulfametoxazol fue un factor protector.

De acuerdo a nuestro análisis multivariado por regresión logística obtuvimos como factores de riesgo significativos independientes al antibiótico vancomicina (OR= 7.050, p = 0.009) además de traqueostomía (OR= 6.531, p = 0.008) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR= 4.784, p = 0.030); una diferencia respecto del análisis univariado fue que en el multivariado el factor de mayor importancia de acuerdo a la probabilidad de riesgo fue vancomicina (OR= 7.050, p = 0.009) mientras que en el univariado el factor de mayor riesgo resultó ser traqueostomía (OR= 5.359, p = 0.003); además la variable género fue un factor de riesgo significativo únicamente en el análisis multivariado; lo cual significa que el ser de género femenino (según la codificación de nuestros datos) representa un mayor riesgo de infección por *S. maltophilia* con respecto al género masculino. Según Hannes y Col.²⁰ en su análisis multivariado identificó la exposición a la cefalosporina cefepima (OR 3.31, p =0.03) y la presencia de traqueostomía (OR 5.37, p =0.03) como los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de neumonía por *S. maltophilia* en pacientes críticos. Del Toro y Col.¹⁵ en su análisis multivariado para la identificación de factores asociados con el incremento del riesgo de adquisición de *S. maltophilia*, identificaron los días de ventilación mecánica como un factor significativo con OR de 1.04 (p= 0.06) mientras que en el presente estudio en la UCI-7B no resultó ser un factor de riesgo significativo tanto en su análisis univariado como en el multivariado.

Una de las principales características de *S. maltophilia* es su resistencia inherente a muchos de los actuales antibióticos de amplio espectro disponibles. *S. maltophilia* es considerado resistente virtualmente a toda clase de betalactámicos incluyendo penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas de tercera generación y carbapenems; además de una gran variedad de otra clase de antibióticos, como los aminoglucósidos y con variable susceptibilidad a fluoroquinolonas^{14, 20} La importancia de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana radica en que nos va a permitir el cambio a una terapia adecuada que va a ser efectiva contra el agente aislado; sin embargo, muchas veces cuando los resultados ya están disponibles y se realiza el cambio de tratamiento es probablemente demasiado tarde para muchos pacientes de la unidad de cuidados intensivos, especialmente aquellos con enfermedades subyacentes graves.

La susceptibilidad antibiótica de aislados de *S. maltophilia* fue similar a lo reportado por diversos estudios anteriores^{4, 14, 87}, siendo trimetropim/sulfametoxazol el antibiótico más potente in vitro en la UCI-7B con un 96 % de susceptibilidad; en concordancia con los datos de susceptibilidad in vitro de otros estudios^{4, 6, 3, 14, 19} donde más del 90 % de los cultivos fueron susceptibles a este antibiótico. Según Del Toro y Col.¹⁵ el antibiótico más activo in vitro fue trimetropim/sulfametoxazol con una susceptibilidad del 81 %; sin embargo en el estudio de Wang y Col.³ sólo el 60 % fue susceptible a trimetropim/sulfametoxazol.

Otros antibióticos evaluados en el presente estudio fueron las fluoroquinolonas ciprofloxacino y levofloxacino además de ticarcilina/ac. clavulánico todas con 4/28 (14 %) de susceptibilidad; le siguieron ceftazidima con 3/28 (11 %) de susceptibilidad, cefepima y ceftriaxona con 2/28 (7 %) de susceptibilidad; siendo estos los antibióticos de mayor susceptibilidad en los aislados de *S. maltophilia* en la UCI-7B.

El antibiótico ceftazidima en el presente estudio tuvo una susceptibilidad de solamente el 11 %, lo cual contrasta con lo descrito por diferentes estudios donde sus rangos de susceptibilidad van del 15 a 75 %^{14, 15}; sin embargo en el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ la susceptibilidad a ceftazidima fue baja con un 26.5%. Según el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ reportó que ceftazidima fue la cefalosporina más activa contra *S. maltophilia* con una susceptibilidad del 50 % además en el estudio de Lai y Col.⁶ se reportó una susceptibilidad a ceftazidima del 60 %; estos porcentajes difieren de lo hallado en el presente estudio.

En el presente estudio respecto a la susceptibilidad antibiótica de *S. maltophilia* a fluoroquinolonas, sólo se evaluó su susceptibilidad a las fluoroquinolonas de segunda generación como ciprofloxacino y levofloxacino siendo ambas solamente del 14 %; lo cual difiere con lo reportado por Senol y Col.⁵ porque en su estudio ciprofloxacino tuvo la mejor actividad in vitro con un 86.2 % después de trimetropim/sulfametoxazol con 89.6 %; además en el estudio de Lai y Col.⁷ se reportó una susceptibilidad a ciprofloxacino del 83 %. Según Valdezate y col²² y Shaumann y Col.¹⁹ las nuevas fluoroquinolonas como trovafloxacino, clinafloxacino y moxifloxacino podrían tener un potencial rol en el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*.

En el presente estudio la susceptibilidad a ticarcilina fue muy baja (14 %); sin embargo estudios anteriores como el de Lai y Col.⁶ la han considerado como una alternativa a trimetropim/sulfametoxazol, señalándolo como el betalactámico de mayor efectividad contra *S. maltophilia* siendo su susceptibilidad in vitro a ticarcilina del 72 %. Lo reportado por el estudio de

Samonis y Col.⁸⁷ respecto a ticarcilina/ac. clavulánico fue una susceptibilidad baja de 26.5%; en contraste el estudio de Del Toro y Col.¹⁵ reportó una susceptibilidad a ticarcilina del 43 %.

En el presente estudio no se evaluó la susceptibilidad a colistina; sin embargo cabe resaltar lo reportado en el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ donde este antibiótico fue el de mayor susceptibilidad (91.2 %) seguido de trimetropim/sulfametoxazol (85.3%), cloranfenicol (83.8%) y ciprofloxacino (82.4 %).

El 100 % de los aislados fueron resistentes a ampicilina/sulbactam, cefazolina, cefotaxima, piperacilina/tazobactam; el 27/28 (96 %) fueron resistentes a amikacina, aztreonam, gentamicina y meropenem mientras que el 26/28 (93 %) fue resistente a imipenem. Según Wang y Col.³ la resistencia de *S. maltophilia* a trimetropim/sulfametoxazol fue del 40 % porcentaje mucho más alto al encontrado por Del Toro y Col.¹⁵ que reportó una resistencia del 19 %; mientras que Samonis y Col.⁸⁷ reportó una resistencia a trimetropim/sulfametoxazol del 13.2 %. En el estudio de Valdezate y Col.²² se reportó una tasa de resistencia del 58 % al trimetropim/sulfametoxazol. La resistencia en el presente estudio a trimetropim/sulfametoxazol fue del 0 %; sin embargo debemos tener en cuenta que la interpretación de los resultados de resistencia y sensibilidad antimicrobiana para *S. maltophilia* permanece de alguna manera problemática debido a que la determinación in vitro de la susceptibilidad para este microorganismo no está bien estandarizada, y existe pobre correlación entre los resultados por difusión en disco y dilución en agar para algunos antibióticos⁵.

Debido a las variaciones en los patrones de susceptibilidad y resistencia, con el fin de lograr una terapia óptima se recomienda hacer uso de una terapia combinada en el que al menos un agente con comprobada eficacia, como el trimetropim/sulfametoxazol, se incluya debido a que en diversos estudios anteriores^{5, 6, 15, 20} se reportaron cifras de susceptibilidad mayores del 90 % con este fármaco; por lo cual se considera como el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*^{6, 3, 15} y nuestros resultados también lo corroboraron, dado que presentó una susceptibilidad del 96 %. Sin embargo, una gran cantidad de pacientes no son candidatos para el tratamiento con trimetropim/sulfametoxazol debido a su delicada condición clínica, hipersensibilidad o citopenia hematológica por eso se han sugerido varias alternativas terapéuticas.

Según Muder y Col.⁴⁴ el añadir ticarcilina/ácido clavulánico o una cefalosporina de tercera generación a trimetropim/sulfametoxazol podría ser más efectivo que la monoterapia especialmente en pacientes muy enfermos o neutropénicos; sin embargo, estas terapias combinadas requieren más estudios clínicos que respalden su efectividad¹⁵. En el estudio de Samonis y Col.⁸⁷ se recomienda el uso de aminoglucósidos como parte de un régimen combinado para el tratamiento de infecciones por *S.*

maltophilia pero es preciso resaltar que en el presente estudio en la UCI-7B la susceptibilidad de antibióticos como amikacina, gentamicina y tobramicina fueron muy bajas con valores de 0 a 4 %. Krueger y Col.⁹⁰ reportó que la adición de aztreonam a ticarcilina/ac. clavulánico incrementó la actividad contra *S. maltophilia*.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones como es la poca potencia estadística debido al escaso numero de casos encontrados durante los años evaluados (2008 – 2009) por lo que seria recomendable llevar a cabo un estudio multicéntrico en distintos hospitales con el fin de tener una mejor idea de las características de la población paciente en general como son la incidencia, prevalencia, mortalidad y factores de riesgos asociados con la infección por *S. maltophilia*, en un primer momento a nivel de Lima. Además se recomienda la realización de un estudio prospectivo para confirmar los hallazgos de nuestro estudio retrospectivo. Desde un punto de investigación terapéutica seria recomendable el estudio de asociaciones antibióticas ensayadas en otros estudios con el fin de comprobar su eficacia y seguridad en nuestra población.

Pese a la dificultad que significa comparar los resultados de diversos estudios en distintas poblaciones de pacientes, se hace evidente que *S.maltophilia* es capaz de causar infecciones nosocomiales y con más incidencia en una población en riesgo como son los pacientes de cuidados intensivos. Por eso, los profesionales de la salud deben estar alerta de la necesidad de considerar estrictos criterios tanto clínicos como microbiológicos para la interpretación del aislamiento de *S. maltophilia* en una muestra clínica.

En resumen, *S. maltophilia* es un patógeno nosocomial emergente con resistencia a muchos agentes antimicrobianos. Diversos factores de riesgo para infección por *S. maltophilia* en pacientes de UCI fueron identificados en el presente estudio como la comorbilidad enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la practica de antibioticoterapia con carbapenems y vancomicina, las condiciones clínicas como traqueostomía, neutropenia y sepsis; cabe resaltar que el principal factor de riesgo con un OR de 5.359 (p= 0.003) fue traqueostomía.

No obstante a los valiosos resultados hallados en el presente estudio, se ve la necesidad de una mayor investigación con la finalidad de encontrar un test de susceptibilidad microbiana que nos brinde resultados más precisos además de regímenes terapéuticos más efectivos para el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia* en las distintas poblaciones de pacientes.

VII. CONCLUSIONES

1. Los factores de riesgo estadísticamente significativos para aislamiento de *S. maltophilia* en secreción bronquial en pacientes de UCI-7B del HNERM, durante el periodo de enero 2008 a diciembre 2009, fueron: traqueostomía (OR: 5.359), terapia con vancomicina (OR: 3.578), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (OR: 3.400), terapia con carbapenems (OR: 3.235), neutropenia (OR: 3.214) y sepsis (OR: 3.085).
2. El factor de riesgo de mayor importancia, según su significancia estadística, a través del análisis univariado fue traqueostomía (OR: 5.359); mientras que en el análisis multivariado lo fue la terapia con vancomicina (OR: 7.050).
3. Según estudios anteriores a nivel internacional el uso prolongado de ventilación mecánica, el total de días de hospitalización, el índice APACHE II, la estancia en UCI constituyen factores de riesgo para infección por *S. maltophilia*; sin embargo, en el presente estudio no se comprobó una asociación estadísticamente significativa.
4. Trimetropim/sulfametoxazol es el antibiótico más potente in vitro y de mayor susceptibilidad (96 %); lo cual esta en concordancia con los datos de susceptibilidad in vitro de otros estudios anteriores.
5. Los resultados del presente estudio confirmaron que la terapia antibiótica con carbapenems resultó ser un factor de riesgo significativo, además la resistencia de los aislados de *S. maltophilia* fueron elevadas frente a los carbapenems; siendo la resistencia a meropenem del 96 % e imipenem del 93%.

VIII. RECOMENDACIONES

1. En el presente estudio debe tenerse en cuenta que debido a problemas del tamaño de la muestra (solamente 28 casos), pudiera no haberse considerado la influencia de otros factores a la predisposición de infección por *S. maltophilia*; por eso se recomienda que en el futuro se realicen estudios multicéntricos con una mayor población.
2. La importancia de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana radica en que nos va a permitir el cambio oportuno a una terapia adecuada, la cual va a ser efectiva contra *S. maltophilia*; por esto se recomienda un monitoreo permanente de los patrones de susceptibilidad y resistencia antibiótica de cultivos positivos para *S. maltophilia*.
3. La terapia combinada es una muy buena opción para tratar infecciones por *S. maltophilia*, en el que al menos se incluya un agente con comprobada eficacia, como el trimetropim/sulfametoxazol; dado que en diversos estudios previos se reporta valores de susceptibilidad mayores del 90 %, sin embargo, estas terapias antibióticas requieren mayores estudios clínicos que respalden su efectividad.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hugh R, Ryschenkow E. *Pseudomonas maltophilia*, an alcaligenes-like species. J Gen Microbiol. 1961; 26:123-32.
2. Tsai W, y Col. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in burn patients. Journal of Burns. 2006; 32: 155-158.
3. Wang W, y Col. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adults: four years' experience in a medical center in northern Taiwan. Journal of Microbiol Immunol Infect. 2004; 37(6):359-65.
4. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. Journal of Hospital Infection. 2004; 57: 1-7.
5. Senol E, y Col. Attributable Mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia. Brief Report. CID. 2002; 34:1653.
6. Lai CH, y Col. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. Journal of Microbiol Immunol Infect. 2004; 37(6):350-8.
7. Gülmez D, Haşcelik G. *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial resistance and molecular typing of an emerging pathogen in a Turkish university hospital. Clinical Microbiology and Infection. 2005; 11: 880-886.
8. Caylan R, y Col. An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2004; 57(2):37-40.
9. Dignani C, Graziutti M, Anaissie E. *Stenotrophomonas maltophilia* infections. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2003; 24(1):89-98.
10. Tatman-Otkun M, y Col. The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their genetic relatedness. BMC Microbiology. 2005; 5:24.
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, y Col. In vitro killing effect of moxifloxacin on clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46:3997-3999.

12. Kataoka D, y Col. The indirect pathogenicity of *Stenotrophomonas maltophilia*. International Journal of Antimicrobial Agents. 2003; 22:601-606.
13. Apisarnthanarak A, y Col. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003; 24(4):269-274.
14. Del Toro M, y Col. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticos de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24(1): 4-9.
15. Del Toro M, y Col. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. Medicine. 2002; 81(3):228-39.
16. Padilla D, y Col. Infección nosocomial por *Stenotrophomonas maltophilia* en enfermos intervenidos quirúrgicamente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20 (4):189-90.
17. Berg G, Roskot N, Smalla K. Genotypic and phenotypic relationships between clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Clin Microbiol. 1999; 37(11):3594-600.
18. Zhang L, Xian-Zhi L and Poole K. Multiple antibiotic resistance in : *Stenotrophomonas maltophilia* involvement of a multidrug efflux system. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44(2):287.
19. Schaumann R, y Col. Infections Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* – A prospective study. Infection. 2001; 29(4):205-208.
20. Hanes SD, y Col. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. Clin Infect Dis. 2002; 35(3):228-235.
21. Denton M, y Col. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. Journal of Microbiol Immunol Infect. 1998; 36(7):1953-1958.
22. Valdezate S, y Col. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45(5):1581.
23. Valdezate S, y Col. High genetic diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* strains despite their originating at a single hospital. J Clin Microbiol. 2004; 42(2): 693–699.
24. Palleroni NJ, Bradjury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. Int. J. Syst Bacteriol. 1993; 43:606-9.
25. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev. 1998; 11:57-80.

26. Marshall WF, y Col. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. Mayo Clin Proc. 1989; 64:1097-104.
27. Sanyal SC, Mokaddas EM. The increase in carbapenem use and emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* as an important nosocomial pathogen. J Chemother 1999;11: 28-33.
28. Krcmery V, Trupl J, Svetlansky I. Susceptibility to antimicrobial agents of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from patient with cancer and bacteremia. Clin Infect Dis. 2001; 32:1656.
29. Vartivarian S, Anaissie E, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In: G.L. Mandell, J.E. Bennett and R. Dolin, Editors, Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2335-2339.
30. Oliveira-Garcia D, y Col. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. Cell Microbiol. 2003; 5:625-636.
31. Khardori N, y Col. Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:997-1003.
32. Kerr KG, Corps CM, Hawkey PM. Infection due to *Xanthomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancy. Rev Infect Dis. 1991; 13:762.
33. Apisarnthanarak A, y Col. *Stenotrophomonas maltophilia* intestinal colonization in hospitalized oncology patients with diarrhoea. Clin Infect Dis. 2003; 37:1131-1135.
34. Villarino ME, y Col. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992; 13:201-206.
35. Friedman ND, y Col. Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. J Infect. 2002; 45(1):47-53.
36. Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection in immunocompromised patients: an outbreak transmitted via tap water. Am J Med Sci. 2002; 323(5):269-72.
37. Zuravieff JJ, Yu VL. Infections caused by *Pseudomonas maltophilia* with emphasis on bacteremia: Case reports and review of the literature. Rev. Infect. Dis. 1982; 4:1236-1246.
38. Mukhopadhyay C, Bhargava A, Ayyagari A. Novel nosocomial infections by *Stenotrophomonas maltophilia*: a reported case from Lucknow, North India. J Clin Microbiol. 2003; 41(8):3989-3990.

39. Hauben L, y Col. Genomic diversity of the genus *Stenotrophomonas*. *Int J Syst Bacteriol*. 1999; 49(4):1749-1760.
40. Crispino M, y Col. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in a university hospital. *J Hosp Infect*. 2002; 58:88-92.
41. Garcia de Viedma D, y Col. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20:816-20.
42. Morrison AJ Jr, Hoffmann KK, Wenzel RP. Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *J Clin Microbiol*. 1986; 24:52-55.
43. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(1):57-80.
44. Muder RR, y Col. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:508-512.
45. Herrero M, y Col. Bacteriemias por *Stenotrophomonas maltophilia*: epidemiología, características clínicas y factores pronósticos. *Rev Clin Esp*. 2000; 200:315-317.
46. Sevillano D, Valdezate S, Gómez-Lus ML. Estado actual de la sensibilidad de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev Esp Quimioter*. 2001; 14: 138-54.
47. Elting LS, y Col. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990; 11:134-138.
48. Victor MA, y Col. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematologic patients. *Scand. J. Infect. Dis*. 1994; 26:163-170.
49. VanCouwenberghe CJ, Farver TB, Cohen SH. Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* in clinical specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18:316-321.
50. Vartivarian SE, y Col. Mucocutaneous and soft tissue infections caused by *Xanthomonas maltophilia*. A new spectrum. *Ann Intern Med*. 1994; 121(12):969-973.
51. Jang TN, y Col. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia: An analysis of 32 cases. *J. Formos. Med. Assoc*. 1992; 91:1170-1176.
52. Labarca JA, y Col. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogeneic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:195-197.

53. Pearlman E, y Col. *Stenotrophomonas maltophilia* (SM) in an ambulatory patient population. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Milan: Italy; 2002. p. 24-27.
54. Li XZ, Zhang L, Poole K. SmeC, an outer membrane multidrug efflux protein of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 333-343.
55. Gales AC, y Col. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis. 2001; 32(2): 104-113.
56. Nicodemo AC, y Col. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. J Antimicrob Chemother. 2004; 53:604-608.
57. Ba BB, y Col. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:946-953.
58. Liaw SJ, y Col. In vitro activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Formos Med Assoc. 2002; 101:495-501.
59. Urrutia Mora O, Fernández Reverón F, Francisco Pérez J, Cuevas Sautié A. Sistema para evaluar la gravedad en unidades de cuidados intensivos “S E G R A V - 23”. Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. Ciudad Habana, Cuba.
60. Champion H, Sacco W. A revision of the trauma score. J Trauma. 1989, 29: 623-629.
61. Savastano L, Benito O, Cremaschi F. Análisis de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Central de Mendoza, Argentina. Rev. Med, Univ. Fac. de C. Médicas - UNCuyo. Argentina. 2009; 5 (3).
62. Lange J, Reyes M, Sosa J. Utilidad del Score APACHE II en Terapia Intensiva. Cátedra II de Fisiología Humana- Facultad de Medicina- Universidad Nacional del Nordeste. Argentina, 2006.
63. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10):818-29.
64. Tomicic V, Espinoza M, Andresen M, Molina J. Características de los pacientes que reciben ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos: primer estudio multicéntrico chileno. Rev Méd Chile. 2008; 136: 959-967
65. Gutiérrez Muñoz F. Ventilación mecánica. Acta Med Per. 2011; 28(2).

66. Marín J, Alonso J. Evaluación del paciente con EPOC: más allá del FEV. *REV PATOL RESPIR*. 2005; 8(2): 244-248.
67. Soler Cataluña J. Factores pronósticos de la EPOC. *REV PATOL RESPIR* 2008; 11(2): 117-121.
68. Frutos F, Esteban A, Nin N. El paciente con EPOC en la unidad de cuidados intensivos. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(5):36-40.
69. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). La guía de práctica clínica (GPC) de atención integral al paciente con EPOC. 2010.
70. Cifuentes Y, Robayo C, Ostos O, Muñoz L, Hernández R. Neumonía asociada a la ventilación mecánica: un problema de salud pública. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. 2008; 37 (2): 150-163.
71. Grenett C, Ulloa C, Jeria P, Sandoval J, Ramírez M, Ugarte S, Muñoz M. Neumonía asociada a ventilación mecánica en una UCI polivalente. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*. 2006; 21(1): 07-13.
72. Milian W, Contardo M. La traqueostomía precoz mejora el pronóstico de los pacientes críticos. Departamento de Cuidados Intensivos. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú.
73. Fernández A, García A, Mercado S, Menchaca A, Alberti M, García D. Utilidad de la traqueostomía en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Experiencia de tres años. *Arch Pediatr Urug*. 2002; 73(3):137-139.
74. Milanés Pérez R, Alcalá Cerra L. Traqueotomía en unidad de cuidados intensivos. *Rev. Cienc. Biomed*. 2010; 1(1): 71-78.
75. Pastor Martínez I, Cebrian Camins M, Muñoz Jiménez A, Martínez Morcillo L. Protocolo de prevención de infección relacionada con catéter venoso central (inserción central y periférica) catéter arterial y catéter de Swanz-Ganz. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España. Fecha de actualización y revisión (tercera edición). 2010.
76. Seisdedos Elcuaz R, Conde García M, Castellanos Monedero J, García-Manzanares Vázquez de Agredos A, Valenzuela Gámez J, Daga Fuentes. Infecciones relacionadas con el catéter venoso central en pacientes con nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2012; 27(3):775-780.
77. Imigo F, Elgueta A, Castillo E, Celedón E, Fonfach C. Accesos venosos centrales. *Cuad. Cir*. 2011; 25: 52-58.

78. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011; 39: 31-34.
79. X1Sabatier C, Peredo R y Valles J. Bacteriemia en el paciente critico. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336–345.
80. S3Burke C. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin*. 2008; 24: 313–334.
81. S7Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
82. S8Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, et al. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:235–251.
83. S1Thompson Bonilla G, Rosas Sandoval G, Lara Lozano M, Merino García J. Diagnóstico molecular de sepsis polimicrobiana en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Esp Méd Quir*. 2014; 19:52-61.
84. N3Azoulay E. Pulmonary infiltrates in patients with malignancies: why and how neutropenia influences clinical reasoning. *Eur Respir J*. 2009; 33: 6–8.
85. N2Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E y Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. Legrand et al. *Annals of Intensive Care*. 2011; 1:22.
86. Statistical Package for the Social Sciences Software (SPSS) versión 18. Chicago (2007).
87. Samonis G, Karageorgopoulos D, Maraki S, Levis P, Dimopoulou D, Spornovasilis N, Kofteridis D, Falagas M. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: Patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PloSONE*. 2012; 7 (5).
88. Maningo E, Watanakunakorn C. *Xanthomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia* in lower respiratory tracts of patients in critical care units. *J Infect*. 1995; 31:89–92.
89. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: a study of 143 patients. *Heart Lung*. 1999; 28: 134–141.
90. Krueger TS, Clark EA, Nix DE. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001; 41:71–78.

X. ANEXO

10.1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS PERSONALES	
NOMBRE.....AUTOGENERADO.....	
GÉNERO M.....F.....	PROCEDENCIA.....
F. INGRESO EMERGENCIA.....	
F. INGRESO UCI.....	
F. ALTA DE UCI.....	
F. REINGRESO UCI..... FALLECIDO.....	
F. ALTA DE UCI..... VIVO.....	
F DE HOSPITALIZACION.....	
ALTA DE HOSPITALIZACION.....	
ESTANCIA TOTAL DE UCI.....	
ESTANCIA TOTAL HOSPIT.....	
DURACION DE HOSP. ANTES INICIO DE BACTEREMIA.....	

ESTANCIA EN UCI AL INICIO DE BACTEREMIA.....
INICIO DE VENTILACION MECANICA.....
TERMINO DE VENT MEC.....
TIEMPO DE VM ANTES DE BACTEREMIA.....
TIEMPO VM TOTAL.....

COMORBILIDAD		
POSTRADO.....SI.....NO.....TIEMPO.....		
MALIGNIDAD HEMATOLOGICA...S...N...CUAL.....		
NEOPLASIAS...SI.....NO.....CUAL.....		
TUMOR SÓLIDO...	S.....N.....	CUAL.....
ICC....	S.....N.....	GRADO.NYHA.....
DIABETES M.	S.....N.....	
EPOC	S.....N.....	
IRC	S.....N.....	LEVE...MODE...SEVER...TERM.....
<u>DEPURACION DE CREATININA:</u> (140- EDAD) PESO / 72 X creatinina		
1.->70% normal	2.-70-50 leve	3.-50-30 moderada
4.-30-10 severa	5.-<10% terminal.	

INSUF HEPAT	S.....N..... CHILD...A....B....C.....D.....
NEUTROPENIA	S.....N.....<500 neutrófilos cifras absolutas.
ENF REUMATOLOG.	S.....N..... CUAL.....
<u>INMUNOSUPRESION FARMACOLOGICA</u>	
CORTICOTERAPIA	S.....N.....
QUIMIOTERAPIA	S.....N.....
<u>OTROS</u>	
APACHE II EN UCI.....	
ESCARAS...GRADO....I.....II.....III.....IV.....	

DIAGNOSTICO AL INGRESO UCI.	
1.....	2.....3.....
4.....	5.....6.....
CIRUGIAS SOMETIDAS EN EL ÚLTIMO INGRESO.	
ABDOMINALES: 1.-.....2.....	
3.....	4.....
OTRAS CIRUGIAS: 1.-.....2.....	
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	

CVC....	S...N...	NPT...S...N....
SONDA FOLEY.	S...N...	SNG...S...N....
TQT	S...N...	OTRO.....

ANTIBIOTICOTERAPIA ANTES DE BACTEREMIA			
CARBAPENEM...	S...N...	INICIO.....	TERMINO.....TOTAL.....
CEFALOSPORI...	S...N...	INICIO.....	TERMINO.....TOTAL.....
1GENERACION.....	2GEN.....	3GEN.....	4GEN.....
AMINOGLUCOSIDOS..	S...N....	INICIO.....	TERM.....TOTAL.....
QUINOLONAS..	S....N....	INICIO.....	TERM.....TOTAL.....
PIPER/TAZ.....	S...N....	INICIO.....	TERM.....TOTAL.....
VANCOMICINA	S...N...	INICIO.....	TERM.....TOTAL.....

BACTEREMIA A STENOTROPHOMONA MALTOPHILIA	
SECRECION BRONQUIAL.....	
HEMOCULTIVO.....	
OTROS.....	
INFORME DE MICROBIOLOGIA	
ORIGEN.....	FECHA ESTA.....
SERVICIO.....	F DE MUESTRA.....
GERMEN 1.....	

2.....

ANTIMICROBIANO	CIM	INTERPS	FECHA
AMICACINA
AMP/SULBACTAM
AZTREONAM
CEFAZOLINA
CEFEPIME
CEFOTAXIMA
CEFTAZIDIMA
CEFTRIAZONA
CEFUREXIMA
CIPROFLOXACINA
ESBL-a Scrn
ESBL-b Scrn
GENTAMICINA
IMIPENEN
MEROPENEM
PIP/TAZO
PIPERACILINA
TOBRAMICINA
TRIMET/SULFA